

JOACHIM GRAF

Avaliação do Estado Nutricional de Alcoólatras

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná.

CURITIBA
1988

*Aos meus pais,
fortaleza moral nestes tempos.*

O presente trabalho foi realizado em vigência de auxílios financeiros concedidos pelo CNPq.

AGRADECIMENTOS

À **Cassinha** e aos meus filhos **Maria Esther** e **Joachim**, por tornarem tudo importante.

Aos pacientes e colaboradores anônimos que forneceram os elementos da presente investigação.

Ao Prof. **Reginaldo Werneck Lopes**, orientador desta dissertação, pela honestidade e rigor científico.

À Direção do Hospital de Clínicas pela permissão da utilização do laboratório para o processamento dos exames.

À Dra. **Beatriz DeFreitas** e às funcionárias do laboratório de bioquímica do Hospital de Clínicas de Curitiba, pela realização dos exames complementares.

À Direção da Firma **Paraná Equipamentos S/A**, pela permissão da utilização de seu ambulatório médico e liberação de seus funcionários para exame médico.

Ao Dr. **Julio França** pela cooperação na obtenção dos dados clínicos dos funcionários da Firma **Paraná Equipamentos S/A**.

À Direção do Hospital **Pinel** de Curitiba, pela permissão para examinar os doentes alcoólatras internados.

À **Paulo Afonso Bracarense**, pelo tratamento estatístico dos dados.

Ao Dr. **Flávio de Queiroz Telles**, pelas fotografias.

À **Carlos Roderjan**, pelos desenhos.

À Chefia e às funcionárias do **SEAME** (Seção de Assistência Médico-Social) do Ministério da Fazenda de Curitiba, pelo incentivo e colaboração.

À **Vera Lucia G. Ribeiro**, pela datilografia.

À Chefia e aos funcionários do **SEGRA** (Seção Gráfica) do Ministério da Fazenda de Curitiba, pela valiosa colaboração.

LISTA DE ABREVIATURAS

DCP	-	Desnutrição calórico-protéica
AGL	-	Ácido graxo livre
AMPc	-	Adenosina monofosfato cíclico
NAD	-	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
FAD	-	Flavina adenina dinucleotídeo
ADP	-	Adenosina difosfato
ATP	-	Adenosina trifosfato
ADH	-	Álcool desidrogenase
ALDH	-	Aldeído desidrogenase
SOME	-	Sistema de oxidação microssômico do etanol
GSH	-	Glutatião
Km	-	Constante de eliminação
CB	-	Circunferência do braço
CMB	-	Circunferência muscular do braço
PCT	-	Prega tricipital do braço
AB	-	Área do braço
AMB	-	Área muscular do braço
AAB	-	Área adiposa do braço
ICA	-	Índice creatinina/altura
UD	-	Unidade de Detoxificação
Hb	-	Hemoglobina
VG	-	Volume globular
VGM	-	Volume globular médio

S U M Á R I O

I.	INTRODUÇÃO	01
II.	AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DA COMUNIDADE	04
	1. Antropometria em investigações nutricionais	12
	2. Avaliação nutricional do paciente hospitalizado	14
	A. Bases metabólicas para a avaliação nutricional	20
	B. Imunidade celular no paciente hospitalizado	34
III.	METABOLISMO DO ÁLCOOL	36
	1. Introdução	37
	A. Ciclo de Krebs e cadeia respiratória	37
	2. Biodinâmica do álcool	44
	A. Absorção	44
	B. Distribuição	47
	C. Eliminação	48
	3. Vias do metabolismo intracelular do etanol	51
	A. Via álcool-desidrogenase	52
	1. Oxidação do etanol e metabolismo intermediário	58
	2. O estado redox e hiperlactecemia e hiperuricemia	60
	3. Alterações no metabolismo dos lipídeos	61
	4. Alterações no metabolismo das proteínas e colágeno ...	71
	5. Alterações no metabolismo dos hidratos de carbono	73
	a. Hipoglicemia alcoólica	73
	b. Cetoacidose alcoólica	74
	B. Sistema de oxidação microssômico do etanol	76
	C. Sistema da Catalase	79
	D. Aldeído acético e aldeidismo	80
IV.	TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	86
	1. Técnicas antropométricas	87
	A. Peso	87
	B. Dimensões lineares	92
	1. Altura	92
	2. Perímetros	93

a. Perímetro cefálico	93
b. Perímetro torácico	94
C. Tecidos moles	95
1. Gordura subcutânea	96
a. Prega cutânea tricipital	100
b. Prega cutânea subescapular	101
2. Músculos	103
D. Áreas	107
E. Novas técnicas antropométricas	109
1. Espessura do cotovelo	110
2. Espessura da caixa torácica	112
2. Provas bioquímicas na avaliação do estado nutricional	112
A. Proteínas séricas	117
1. Albumina	117
2. Transferrina	118
B. Avaliação da resposta imune	121
1. Linfócitos	124
2. Testes cutâneos de hipersensibilidade retardada	124
C. Índice de creatinina/altura	126
V. MATERIAL E MÉTODOS	131
1. População	132
2. Coleta de dados	133
3. Determinações antropométricas e bioquímicas	134
A. Valores hematológicos	135
B. Albumina sérica	135
C. Creatinina urinária	136
4. Análise estatística	136
A. Método	136
B. Teste	137
1. Peso	137
2. Altura	138
3. Relação peso/altura	140
4. Prega cutânea tricipital	141
5. Circunferência do braço	142
6. Circunferência muscular do braço	143

7. Área do braço	144
8. Área muscular do braço	145
9. Área adiposa do braço	146
10. Hemoglobina	147
11. Volume globular	148
12. Volume globular médio	149
13. Albumina	150
14. Linfócitos	151
VI. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	152
1. Variáveis antropométricas	153
A. Peso/altura	153
B. Prega cutânea tricipital	154
C. Circunferência do braço	154
D. Circunferência muscular do braço	155
E. Área do Braço	155
F. Área muscular do braço	155
G. Área adiposa do braço	155
2. Variáveis bioquímicas	156
A. Hemoglobina	160
B. Volume globular	160
C. Volume globular médio	161
D. Linfócitos	161
E. Albumina	162
3. Outras provas bioquímicas	165
A. Gama-glutamil-transpeptidase	165
B. Aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase ...	166
C. Lipoproteínas de alta densidade	167
D. Triglicerídeos	167
E. Transferrina sérica	168
VII. CONCLUSÕES	169
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	172

LISTA DE FIGURAS

1. Concentração da albumina e "kwashiorkor"	17
2. Interconversão entre hidratos de carbono e proteínas	22
3. Panorama do metabolismo dos aminoácidos	22
4. O sistema regulador dos combustíveis metabólicos	24
5. Ciclos da alanina-glicose e lactato-glicose	27
6. Curso da desnutrição calórico-protéica	33
7. Visão geral do metabolismo da acetil-CoA	38
8. O ciclo de Krebs	39
9. A mitocôndria	40
10. Direção do fluxo de elétrons através da cadeia respiratória	41
11. O ATP	42
12. Cinética da absorção do álcool	47
13. Remoção do etanol pelo efeito de primeira passagem	51
14. Equação geral da oxidação do etanol	51
15. Resumo das vias de oxidação do álcool no fígado	52
16. Metabolismo do etanol e suas enzimas	53
17. Mecanismo de redução das coenzimas da nicotinamida	54
18. Mecanismo da interferência do álcool no metabolismo intermediário ...	59
19. O ciclo de Krebs e a síntese dos ácidos graxos	61
20. Biossíntese dos ácidos graxos	62
21. Transporte dos ácidos graxos à mitocôndria	63
22. Locais de atuação do etanol no fígado	68
23. Áreas metabólicas e seus padrões enzimáticos	72
24. Envolvimento do ciclo de Krebs com a gliconeogênese e a transaminação	74
25. Sistema catalase e oxidação do etanol	79
26. Interação entre aldeído acético e glutatião hepático	81
27. Gráficos de referência para peso e altura	90

28. Balança de plataforma para peso e altura	91
29. Medição do perímetro cefálico	94
30. Medição do perímetro torácico	95
31. Calibrador Lange	97
32. Medição da prega cutânea subescapular	99
33. Determinação do ponto médio do braço	100
34. Medição da prega cutânea tricipital	101
35. Gráficos de referência para a prega cutânea tricipital	103
36. Medição da circunferência do braço	105
37. Determinação antropométrica da circunferência muscular do braço	106
38. Gráfico de referência para a circunferência muscular do braço	107

LISTA DE TABELAS

1. Distribuição da ADH em órgãos humanos	57
2. Perímetro cefálico e torácico nos 5 primeiros anos de vida	93
3. Padrões antropométricos brasileiros comparados a internacionais ...	109
4. Envergadura do corpo determinada através da espessura do cotovelo .	111
5. Valores ideais para a excreção da creatinina urinária	128
6. Distribuição do peso por grupo e sexo	137
7. Valores do peso para homens	137
8. Distribuição da altura por grupo e sexo	138
9. Valores da altura para homens	138
10. Distribuição do peso em determinado intervalo de altura	140
11. Distribuição da prega cutânea tricipital por grupo e sexo	141
12. Valores da PCT para os dois grupos	141
13. Distribuição da circunferência do braço por grupo e sexo	142
14. Valores da CB para homens	142
15. Distribuição da circunferência muscular do braço por grupo e sexo .	143
16. Valores da CMB para homens	143
17. Distribuição da área do braço por grupo e sexo	144
18. Valores da AB para homens	144
19. Distribuição da área muscular do braço por grupo e sexo	145
20. Valores da AMB para homens	145
21. Distribuição da área diposa do braço por grupo e sexo	146
22. Valores da AAB para homens	146
23. Distribuição da hemoglobina por grupo e sexo	147
24. Valores da hemoglobina para homens	147
25. Distribuição do volume globular por grupo e sexo	148
26. Valores do VG para homens	148
27. Distribuição do volume globular médio por grupo e sexo	149

28. Valores do VGM para homens	149
29. Distribuição da albumina por grupo e sexo	150
30. Valores da albumina para homens	150
31. Distribuição dos linfócitos por grupo e sexo	151
32. Valores dos linfócitos para homens	151

LISTA DE QUADROS

1. Avaliação nutricional estática	19
2. O paciente de alto risco	32
3. Fórmulas para a determinação das áreas do membro superior	109
4. Provas bioquímicas aplicáveis nas investigações sobre nutrição ...	114
5. Concentração da albumina e probabilidade de anergia, septicemia e morte	118
6. Desnutrição e avaliação sérica das proteínas	120
7. Classificação dos testes cutâneos de hipersensibilidade	
retardada	125
8. Desnutrição e competência imunológica	125

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Um dos principais problemas de Saúde Pública em extensas regiões do mundo, e, certamente neste país, é a desnutrição. O termo desnutrição tem sido empregado indistintamente para designar situações distintas. A Organização Mundial de Saúde propõe as seguintes definições¹³⁴.

1. Desnutrição ("lato sensu") - estado patológico resultante de uma carência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes essenciais, em quantidade suficiente para provocar o aparecimento de uma enfermidade. A enfermidade pode ser clinicamente manifesta ou somente perceptível através de análises bioquímicas ou fisiológicas. Podem distinguir-se as seguintes formas de desnutrição:

a) Inanição, que supõe a privação quase total dos alimentos e, conseqüentemente, o rápido desenvolvimento de um estado de subnutrição ou marasmo.

b) Sub-nutrição, que é o estado patológico consecutivo ao consumo de quantidade insuficiente de alimentos, durante um longo período de tempo. Marasmo e inanição são sinônimos de subnutrição intensa.

c) Carência específica, que é o estado patológico resultante da falta relativa ou absoluta de um determinado nutriente.

d) Desequilíbrio, que é a desproporção entre os nutrientes essenciais, de conseqüências patológicas, coexistindo ou não com deficiência absoluta de outro nutriente.

e) Hipernutrição, que é o estado patológico resultante de consumo excessivo de alimentos, e conseqüente excesso calórico durante um longo período de tempo.

2. **Toxicidade.** Esta expressão se refere às consequências patológicas da ingestão excessiva de certas vitaminas, minerais ou antiácidos.

Um outro problema grave de Saúde Pública, de custo social muito elevado, e que apresenta interrelação complexa com a desnutrição é o alcoolismo.

O presente trabalho pretende abordar ambas estas circunstâncias, e como se relacionam num plano metabólico e consequentes repercussões clínicas.

Utilizar-se-á a designação desnutrição calórico-proteica (DCP), entendendo-se como tal a carência dietética de calorias e proteínas, de natureza primária.

II - AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DA COMUNIDADE

II - AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DA COMUNIDADE

As regiões subdesenvolvidas do mundo apresentam várias características comuns entre si, como o baixo peso dos recém-nascidos, alta prevalência de doenças infecciosas e parasitárias, pequeno porte físico de seus habitantes, taxas elevadas de mortalidade e, conseqüentemente, baixa expectativa de vida. Contribuem de maneira significativa para a manutenção desta situação a desnutrição e precária saúde ambiental, circunstâncias que levam à menor produtividade e conseqüente menor produção de alimentos.

A avaliação nutricional da comunidade trata, como problema sanitário, da determinação da magnitude e distribuição geográfica da desnutrição. Esta avaliação também deveria, de forma ideal, definir e analisar os fatores ecológicos direta ou indiretamente relacionados ao problema e propor medidas adequadas a sua solução, que envolvessem a participação ativa da comunidade.

Para se poder aplicar métodos preventivos adequados é necessário estar-se de posse de informações precisas, de determinações numéricas que sirvam de base para avaliar os progressos realizados, sem o que qualquer esforço será inútil. Como se poderia esperar, as informações são mais imprecisas, insuficientes e incompletas justamente onde a situação sócio-econômica é mais precária e injusta, coincidindo com desnutrição mais grave e prevalente.

A DCP deveria ser considerada doença social que atinge famílias, comunidades e áreas geográficas.

Mesmo as formas mais leves e moderadas que atingem os adultos repercutem seus efeitos negativos sobre o bem estar das crianças e o desenvolvimento da comunidade, entretendo assim um importante ciclo vicioso ¹⁵².

Neste sentido fazem falta provas objetivas para determinar a incidência de desnutrição na comunidade e dos fatores que a determinam.

Para se corrigir estas graves distorções de desinformação social, evidência de descaso, omissão ou incapacidade que caracterizam a impotência do Estado em exercer sua responsabilidade para com a comunidade e desta para com o indivíduo, há necessidade de normatização da metodologia empregada. Os métodos empregados devem ser sensíveis, reproduzíveis e de fácil aplicação, permitindo a obtenção com um mínimo de pessoal, de um volume máximo de informações, sob custo operacional baixo e resultados facilmente analisáveis⁷².

Para se proceder a inquéritos de prevalência da desnutrição, levando em conta as difíceis circunstâncias que ocorrem em países subdesenvolvidos, são aplicados procedimentos diretos, indiretos, e, de acordo com o tipo de estudo proposto, abordagem das circunstâncias ecológicas da comunidade, e sua influência no acesso do indivíduo ao alimento.

A avaliação dos fatores ecológicos de uma comunidade se baseia no fato de que a desnutrição humana é a resultante final de múltiplos fatores físicos, biológicos e culturais, que se superpõe e se influenciam reciprocamente.

O meio ambiente pode ser considerado em dois níveis: 1) o macroambiente, em nível nacional ou regional e 2) o microambiente em nível familiar ou individual. Nos países subdesenvolvidos o macroambiente é de pobreza, tanto no sentido de recursos humanos como econômico - ambos como consequência de fatores múltiplos e complexos - como educação e saúde pública precárias, baixa produtividade, utilização inade-

quada dos recursos naturais. Estes fatores tem como consequência final, precariedade de produção, conservação, distribuição e consumo de alimentos¹⁵².

O microambiente, constituído pela família - a unidade biológica em termos de nutrição - recebe o impacto do macroambiente e limita mais ainda a disponibilidade do alimento ao indivíduo, graças a fatores como baixo poder de compra, conceitos viciosos, supersticiosos e, por vezes, mágicos em relação aos alimentos, levando à práticas exóticas e errôneas de consumo alimentar, além de distribuição inadequada e freqüentemente injusta dos alimentos entre os membros da família¹⁵².

Do ponto de vista epidemiológico, a DCP pode ser entendida como a consequência da interação do meio sobre o hospedeiro, através de um agente, neste caso a indisponibilidade de calorias e proteínas a nível celular.

As influências ecológicas relacionadas à etiologia da desnutrição envolvem, de forma importante, a interação de infecções condicionantes. No homem existe uma interação recíproca e sinérgica entre nutrição e infecção, esta exercendo um efeito adverso sobre o estado trófico do indivíduo, podendo precipitar franca desnutrição¹³⁴. Por outro lado, a desnutrição é importante causa coadjuvante de morbidade e mortalidade por enfermidades diversas, incluindo úlceras tropicais, diarreias infecciosas, tuberculose, sarampo, etc. A diarreia é uma das principais causas de óbito em regiões subdesenvolvidas, devido principalmente à DCP⁷².

Entre as várias conclusões a que chegou a Conferência de Cali comprovou-se que o estado nutricional da mãe influi no peso da criança ao nascimento. A escassez de energia parece constituir-se em

causa direta de baixo peso em certas regiões²³. Condições desfavoráveis de nutrição durante a gestação resultam em placentas anormais e partos prematuros, além do baixo peso da criança ao nascer¹⁰⁰.

A alimentação inadequada no início da vida começa a ocorrer em época em que são altas as necessidades nutricionais por unidade de peso do organismo, devido à alta demanda metabólica. Nesta fase o tipo mais comum de desnutrição severa é a DCP não edematosa, devida principalmente à deficiência calórica¹⁴⁸.

Após o desmame, a maioria das crianças pobres dos países subdesenvolvidos recebe dietas insuficientes em calorias e proteínas, ou dietas especialmente ricas em amidos e hidratos de carbono, com baixa concentração de proteínas. O conteúdo social e político desta realidade pode ser claramente observado na Lei de Bennet:

"Quanto maior a renda, menor a proporção de calorias derivadas de alimentos farináceos".

Nos países subdesenvolvidos do 3º Mundo, 60 a 80% das calorias são provenientes de cereais. Nos países desenvolvidos, 24 a 27% das calorias e 17 a 28% das proteínas provém de cereais, sendo muito mais considerável a contribuição da proteína animal.

Na 4ª Conferência Mundial da Alimentação foi demonstrado que a criança pobre recebe metade da energia e proteínas consumidas pela criança rica. O consumo de proteínas por dia nos países desenvolvidos é de 44g/habitante contra 7g/habitante nos países subdesenvolvidos.

Este é o contexto em que ocorre a deficiência aguda de proteínas, que leva à DCP edematosa, em que a vítima é conhecida como "sugar baby". Nesta fase a ocorrência de infecções repetidas, por ocasião do desmame, leva à freqüente síndrome diarreica, referida como

diarréia do desmame¹⁴⁸.

Entre as infecções comuns da infância, o sarampo e a coqueluche são conhecidas por precipitar as formas severas de DCP; em crianças e adultos, as infecções de importância para o estado nutricional são os episódios repetidos de diarréia aguda amebiana e bacilar, a tuberculose, a malária crônica, a esquistossomose, a ascaridíase e ancilostomíase, e a strongiloidíase^{72,152}.

De modo geral, a avaliação do estado nutricional de uma comunidade, através da análise dos fatores ecológicos, envolve o estudo das infecções condicionantes de desnutrição, o consumo de alimentos, as características culturais da comunidade, suas atitudes em relação aos alimentos, suas idéias sobre causa, cura e prevenção das enfermidades, os fatores econômicos, o sistema de estratificação social e acesso do indivíduo aos bens e serviços médicos e educativos e o conhecimento sobre produção, conservação, distribuição e consumo de alimentos⁷².

O estado nutricional de uma comunidade também pode ser avaliado através de abordagem indireta. A desnutrição influi nas taxas de mortalidade de várias enfermidades, nas de mortalidade materna e perinatal, na expectativa de vida e outros parâmetros estatísticos. Portanto, diversas taxas demográficas podem servir de indicadores indiretos do estado nutricional da comunidade⁷².

As dificuldades inerentes ao emprego deste tipo de dados como indicadores sanitários relativos à desnutrição se iniciam pela dificuldade na compilação dos dados desta natureza e na falta de credibilidade dos mesmos.

Entretanto, esta avaliação indireta pode ser particularmente útil para certos grupos etários, onde a desnutrição é especialmente intensa, e onde a determinação de certas taxas de mortalidade e

morbidade podem ser tomadas como indicadores de certos estados carenciais.

Este conceito é exemplificado quando se analisa a taxa de mortalidade de 1 a 4 anos. Em países subdesenvolvidos esta taxa chega a ser 30 a 50 vezes maior do que nos países industrializados da Europa e América do Norte. Esta faixa de idade atinge crianças em idade pré-escolar, que acumulam, nos países subdesenvolvidos, tensões nutricionais, infecciosas e psicológicas. A criança que passa pela experiência da fome tem toda a sua atenção voltada para a busca de alimentos, sobrando-lhe pouca energia ou atenção necessárias para o aprendizado.

Assim, tal índice é composto e influenciado pela ação conjugada de infecções, parasitoses e desnutrição em período vulnerável, caracterizado por um rápido crescimento e grandes necessidades tróficas; na grande maioria dos casos a etiologia principal é a deficiência calórico-proteica crônica.

Finalmente, o estado nutricional do indivíduo ou de um grupo de indivíduos pode ser avaliado pelo método direto. Este método, baseado no exame clínico, pode ser complementado na prática com determinadas provas físicas, e determinadas provas bioquímicas, e se baseia no exame de certas alterações que se supõe relacionadas com nutrição inadequada ou deficitária, e que são passíveis de serem observadas, palpadas ou mensuradas.

O exame clínico identificará sinais e sintomas associados a deficiências isoladas ou associadas de nutrientes. Numerosos sinais podem ser mal definidos; muitas vezes lhe falta a especificidade necessária. De fato, a maioria dos sinais de desnutrição não são específicos da falta de um nutriente, e com frequência podem ser produzidos por

fatores não dietéticos.

O fato de que em sua maioria os sinais clínicos sejam inespecíficos não impede a sua utilização como índices de desnutrição. O aparecimento freqüente de um sinal particular pode levar a uma investigação mais detalhada, enquanto que a sua associação com outros sinais aumenta imediatamente o seu valor nutrológico, tanto individualmente como na comunidade. Por isto, a melhor maneira de se empregar e interpretar os sinais clínicos consiste em seu agrupamento em quadro que se associa à deficiência de um nutriente particular.

As investigações nutricionais baseadas em sinais clínicos, sejam individuais ou coletivas, terão validade à medida que sejam respaldadas e confirmadas mediante determinações antropométricas adequadas e provas bioquímicas selecionadas. Seria ideal ainda, que se conhecesse as condições locais de dieta e o consumo de alimentos em relação às circunstâncias ecológicas locais. Embora estes métodos sejam imperfeitos e incompletos, combinados e ajustados às condições locais, podem fornecer um nível máximo de informações.

1. Antropometria em Investigações Nutricionais:

Consiste na avaliação das medidas físicas e da composição global do corpo humano em diferentes idades e graus distintos de nutrição.

De maneira geral, o crescimento é influenciado por determinantes biológicos, como: sexo, meio intra-uterino, o peso ao nascer, a estatura dos pais e condições genéticas, ou por fatores externos, como: clima, estações do ano, nível sócio-econômico, etc.

A nutrição influi decisivamente sobre a magnitude física do corpo humano, de forma a certos índices antropométricos fornecerem informações valiosas sobre certos desvios nutricionais que afetam a dimensão e composição geral do organismo.

Os métodos e índices empregados em antropometria podem variar muito em número e complexidade. A eleição de método determinado depende, obviamente, dos objetivos da investigação ou estudo particular.

A maioria dos estudos sobre antropometria nutricional se refere a adultos e foram realizados em grande parte em comunidades bem alimentadas, onde o principal problema sanitário é a obesidade secundária à hipernutrição, ocupando a estimativa da gordura corporal em relação ao peso e estatura um papel predominante⁷².

Para o investigador que trabalha num país tropical subdesenvolvido, a antropometria em pesquisa nutricional apresenta utilidade máxima na avaliação do atraso de crescimento, e na avaliação da desnutrição, especialmente quando causada pela carência de proteínas e calorias. Neste sentido assumem importância os métodos e índices que estimam as reservas de gordura e proteínas nos compartimentos do corpo humano, e seu esgotamento; tal metodologia pode diagnosticar objetivamente

estados menos avançados e mais sutis de DCP, freqüentemente numerosos e muitas vezes despercebidos⁷².

A ausência de normas ou referências locais para a comparação de resultados constitui grande dificuldade para a realização de pesquisas antropométricas, especialmente em países que carecem de informações próprias sobre este assunto. Além disso, saliente-se o fato de não se conhecer com certeza, para qualquer comunidade, quais os valores antropométricos ótimos ou mais convincentes.

O ideal seria proceder-se a um grande número de medições precisas em pessoas sadias e bem alimentadas da comunidade, com técnicas normatizadas e descritas detalhadamente, para permitir comparações.

Muitas das supostas "**tabelas normais**", compiladas para utilização em crianças pré-escolares, de países tropicais subdesenvolvidos se baseiam em medições de indivíduos pertencentes a grupos sócio-econômicos inferiores, que podem em verdade se encontrar em estado de contínua desnutrição a partir dos seis meses de vida, devido às sucessivas exposições a doenças infecciosas e parasitárias.

Portanto, quando se determinarem normas locais devem ser incluídos os setores bem alimentados e protegidos do ponto de vista social e médico.

Em todos os casos, devido à ausência de medições locais, é necessário empregar uma norma geral, talvez geneticamente menos apropriada, porém facilmente disponível para consulta. Convém assinalar o caráter arbitrário dessas tabelas, uma vez que cifras correspondentes a diferentes grupos etários e medições de natureza distinta tem sido compiladas por investigadores diversos, com técnicas variáveis, em popula-

ções não comparáveis e em decênios diferentes. Assim mesmo, freqüentemente, são essas as únicas tabelas disponíveis nos países do terceiro mundo.

Em conclusão, deve-se, sempre que possível, preparar e utilizar normas antropométricas locais. Na ausência destas, as normas e referências gerais, embora geneticamente inadequadas, proporcionam meios de comparação de resultados.

Sempre que possível, os resultados obtidos nas investigações em comunidades deveriam ser expressos em função de ambas as classes de normas, sendo necessário, em todas as circunstâncias, o detalhamento preciso das normas empregadas.

2. Avaliação Nutricional do Paciente Hospitalizado:

Cada vez se reconhece mais que a desnutrição calórico-proteica (DCP) em pacientes hospitalizados é muito mais freqüente do que se imaginava, especialmente se o período de permanência hospitalar excede a duas semanas. Também está se tomando consciência de que boa parte desta desnutrição é evitável e que em muitos casos a doença ou o seu tratamento se associam a padrões específicos de alteração nutricional ¹⁶³. Esta última circunstância pode ocorrer quando certas deficiências seletivas são corrigidas antes ou sem a restauração da massa celular corporal. Tal é o caso, por exemplo, da restauração da deficiência de ferro na DCP que pode paradoxalmente estimular crescimento bacteriano e impedir a utilização deste co-fator pelo hospedeiro ¹³.

Além de ser alarmante a incidência de desnutrição entre pacientes hospitalizados, chama a atenção a pouca importância que é dada para a reversão da desnutrição já instalada ¹¹. Esta negligência

no suporte nutricional ao paciente hospitalizado ocorre apesar da existência de novas técnicas nutricionais, como dietas quimicamente definidas⁸ administração intravenosa de aminoácidos¹⁷ ou hiper alimentação^{41,33}.

Os números desta realidade falam por si: a desnutrição atinge 44% dos pacientes clínicos, chegando a 50% dos pacientes cirúrgicos^{9,11}. Em muitos casos, as condições de alta dos pacientes, em termos nutricionais, são piores do que por ocasião do internamento hospitalar¹⁶⁴.

Uma explicação parcial para esta incapacidade generalizada em reconhecer a extensão e gravidade do problema reside na utilização do peso em relação à altura como única medida confiável e rotineira do estado nutricional, enquanto as medidas antropométricas mais sensíveis, como a determinação da espessura da prega cutânea tricipital ou a da circunferência da musculatura do braço são raramente utilizadas¹¹. Além disso, mesmo a prática do registro do peso por ocasião da hospitalização, não é generalizada.

A desnutrição no paciente hospitalizado decorre em grande parte do que o médico responsável faz ou deixa de fazer, além da existência de um grande número de fatores organizacionais e administrativos do hospital, que ocorrem despercebidamente em incidência importante e desconhecida.

Assim, por exemplo, concorrem para o comprometimento do estado nutricional do paciente hospitalizado práticas hospitalares comuns como a rotatividade do pessoal em intervalos frequentes e consequente difusão de responsabilidade pelo cuidado do paciente, suspensão das refeições devido a exames para diagnóstico, alimentação por sonda

em quantidade inadequada, de composição incerta e condição sanitária precária, planos parenterais prolongados a base de solução glicosada ou salina, atraso no suporte nutricional até uma fase irreversível, exiguidade de exames laboratoriais disponíveis para avaliar o estado nutricional e não utilização dos existentes, não reconhecimento de uma demanda nutricional aumentada devido a traumatismo ou doença ou complicação, realização de cirurgias sem condições nutricionais ótimas e suporte nutricional inadequado no pós-operatório¹⁶³.

Os pacientes portadores de DCP não toleram bem as doenças que motivaram o seu internamento hospitalar, tendendo a apresentar demora nas cicatrizações e maior suscetibilidade às infecções ou outras complicações.

A DCP é uma categoria diagnóstica que envolve dois processos distintos, o marasmo e o "**kwashiorkor**", que ocorrem em contextos clínicos distintos, podendo entretanto cursar combinadamente, em condição de extrema gravidade.

a) Desnutrição tipo marasmática:-

O marasmo é basicamente uma situação de diagnóstico clínico, onde, dentro de um contexto de ingestão crônica e inadequada de calorias, ocorre severo desgaste de massa muscular e gordurosa do organismo, consubstanciado pela diminuição na circunferência da musculatura do braço e da espessura da prega cutânea tricipital, respectivamente.

O quadro laboratorial não é relevante, mantendo-se preservadas a competência imunológica e a capacidade de cicatrização.

b) Desnutrição tipo "**kwashiorkor**":-

Esta forma de desnutrição, no adulto, é basicamente de

diagnóstico laboratorial, chamando a atenção uma importante queda dos níveis de albumina sérica e da contagem dos linfócitos, ocorrendo no contexto clínico de ingestão pobre em proteínas, à qual se superpõe o estresse.

Na criança, a situação característica é a de ingestão crônica de amido e precariedade em proteínas, que não correspondem ou satisfazem as necessidades aumentadas do crescimento, das infecções parasitárias e virais.

O quadro clínico e o exame físico contrastam com os do marasmo pela preservação da gordura subcutânea e aumento macroscópico do fígado, que apresenta esteatose¹⁰⁵.

O "kwashiorkor" representa uma extremidade do espectro da desnutrição proteica, com as alterações centralizadas em torno de importantes anormalidades bioquímicas, incluindo as proteínas séricas (albumina, alfa 2 e beta-globulinas, beta-lipoproteínas) e alteração no padrão de fracionamento de aminoácidos, bem como significativas alterações hormonais, reveladas pela concentração elevada do cortisol e do hormônio de crescimento em jejum, e níveis baixos de insulina, como se demonstra na figura 1.¹⁶⁶

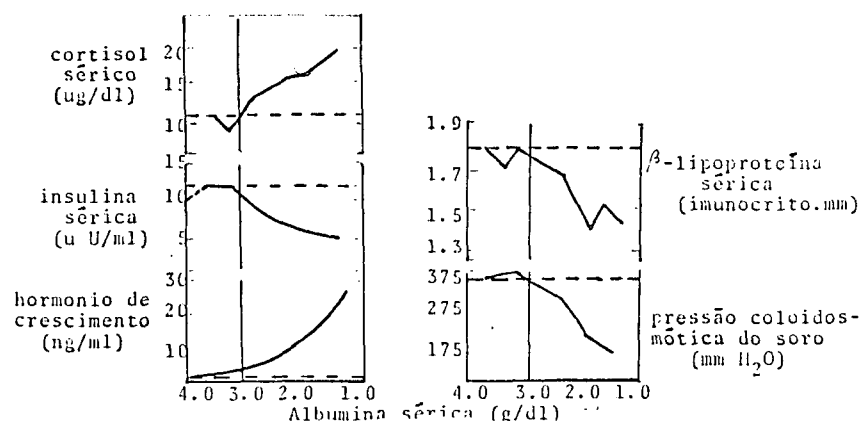


Figura 1 - Relação entre a concentração da albumina sérica e o desenvolvimento de alterações bioquímicas no "kwashiorkor". Linhas horizontais tracejadas representam valores encontrados em indivíduos normais (adaptado de Whithead e col.).

De importância capital e mesmo crítica parece ser o nível sérico da albumina. Abaixo dos 3,0 g/dl de albumina sérica acentuam-se as alterações bioquímicas e hormonais. Até os 3,0 g/dl de albuminemia, a pressão coloidosmótica sérica mantém-se às custas do aumento concomitante na concentração de globulinas (principalmente gama-globulinas). Além desse nível, entretanto, não ocorre aumento subsequente das globulinas e a pressão coloidosmótica começa a diminuir. A partir daí, a criança se torna sujeita à formação de edema. Nesta fase também reduz-se a concentração de beta-lipoproteínas, prenunciando a instalação de esteatose hepática ¹⁶⁶.

No adulto, a história característica é a de um paciente hospitalizado por motivos variados e que é incapaz de se alimentar ou que esteja sujeito ao estresse de doença clínica ou de solução cirúrgica. Nestas circunstâncias, o tempo de desenvolvimento pode ser tão rápido como duas semanas. Os achados clínicos tendem a ser escassos e enganadores, podendo haver falsa impressão de boa nutrição, com aparente preservação das reservas de gordura e da massa muscular.

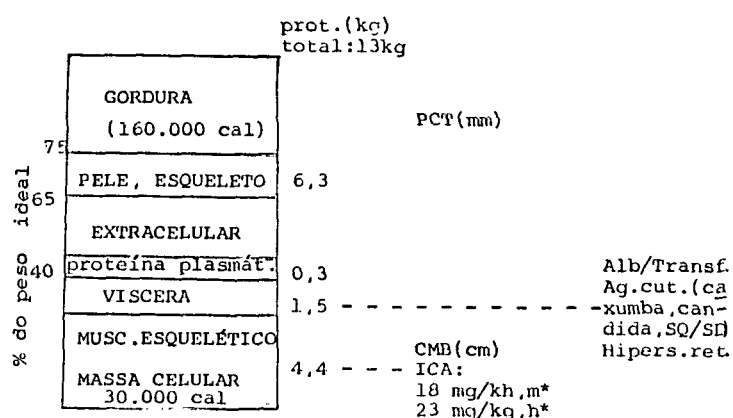
Constituem sinais clínicos úteis para sua identificação os cabelos ralos e quebradiços, o edema e a dificuldade para cicatrização. Laboratorialmente observa-se importante diminuição no nível de proteínas séricas, como a albumina e a transferrina, além de significativa depressão da função imunológica mediada por células, expressa por linfopenia e alergia cutânea e antígenos comuns.

A desnutrição no adulto ocorre de forma contínua, análoga à clássica DCP da criança. Se estende da forma marasmática, com intensa perda de peso em relação a altura e alteração na circunferência da musculatura do braço e da espessura da prega cutânea tricipital, até à síndrome com características metabólicas de "kwashiorkor", com severa

depressão da albumina e transferrina e da função imune celular ¹¹.

As necessidades energéticas do paciente hospitalizado adulto, que freqüentemente se encontra em estado de semi-inanição, provêm-se através de três fontes principais: o tecido gorduroso, a proteína muscular, e a proteína visceral, representada pela albumina e transferrina. O estado de cada uma destas fontes pode ser avaliado independentemente através de medidas nutricionais antropométricas ¹¹. As reservas de gordura são avaliadas através da determinação da espessura da prega cutânea tricipital (PCT); a proteína muscular através da determinação da circunferência da musculatura do braço (CMB) e a proteína visceral através da determinação isolada ou conjunta dos níveis séricos de albumina e transferrina. A determinação do peso em relação a altura é de interpretação difícil, por se tratar de medida composta, sujeita a numerosas influências, incluindo o estado de hidratação do paciente.

O quadro 1 apresenta visão geral dos compartimentos do organismo e seu relacionamento na avaliação nutricional ¹³.



Quadro 1 - Avaliação nutricional estática. Os principais compartimentos envolvidos na sobrevivência incluem a massa celular corporal (40%) e massa adiposa (25%). PCT-prega cutânea tricipital, CMB-circunferência da musculatura do braço, ICA-índice creatinina-altura, Ag-antígeno, SQ/SD-estreptoquinase/estrep-todornase, Alb-albumina, Transf.-transferrina, m*-peso ideal mulheres, h*-peso ideal homens ¹³.

A. Bases metabólicas para a avaliação nutricional:-

Quando as necessidades calóricas de um indivíduo não são providas através de sua alimentação, a resposta adaptativa mais adequada é a derivação da energia necessária máxime das reservas de gordura, e mínima através do catabolismo do músculo esquelético, que constitui a mais importante reserva protéica do homem^{11,142,152}.

A massa muscular sem gordura ("lean body mass") representa a diferença entre o peso do organismo e o de sua massa adiposa. Nela o músculo esquelético representa 30% e o compartimento visceral, que mantém a função tecidual, a síntese de proteínas e a resposta imune corresponde a 20%¹²⁹.

A preservação da massa corporal sem gordura durante períodos de privação dependerá das reservas endógenas de gordura e de sua rápida mobilização e utilização¹¹⁰. Nestas circunstâncias as necessidades energéticas são providas pelos ácidos graxos livres (AGL) e corpos cetônicos, enquanto são minimizadas a degradação de aminoácidos e as perdas urinárias de nitrogênio^{52,110}.

Os AGL e a glicose são combustíveis metabólicos da maior importância na produção de energia aos tecidos periféricos. Em termos de energia por grama de tecido, o tecido adiposo representa o combustível mais abundante e eficiente do organismo. Ao contrário do glicogênio - a forma de reserva de hidratos de carbono, que requer para cada grama estocada dentro da célula, o acúmulo adicional de 1 a 2 gramas de água intracelular além dos eletrólitos necessários para manter o líquido isotônico em relação ao meio intracelular, e também ao contrário do que ocorre com as proteínas intracelulares, que também requerem um meio líquido intracelular - os lipídios são depositados dentro da célula num

meio extra-aquoso, fornecendo dessa maneira as 9,4 calorias teóricamente previstas por grama de triglicerídio puro ¹⁴².

Os triglicerídios são hidrolizados a glicerol e AGL. O glicerol é primariamente convertido a glicose no fígado (gliconeogênese) e representa apenas uma pequena parte da contribuição energética. Os AGL se tornam a fonte energética mais importante, sendo oxidados a CO₂ e água. Metabólitos importantes dos AGL oxidados no fígado são os corpos cetônicos, especificamente o β -hidróxi-butirato e o acetoacetato, que se tornam substitutos energéticos durante períodos de inanição prolongados ¹². Nestas circunstâncias o tecido cerebral se adapta, por mecanismos ainda não bem conhecidos, aos corpos cetônicos, utilizando-os como combustível preferencial ⁹⁷. Ao cessar a dependência cerebral à glicose como única fonte de energia, diminui a necessidade de gliconeogênese, tendo-se como resultante final a esta adaptação a preservação do patrimônio proteico. Continuará ocorrendo gliconeogênese, em proporções bem menores, para prover as necessidades residuais de glicose de tecidos glicolíticos, como os eritrócitos ¹²³.

Esta adaptação aos corpos cetônicos pelos tecidos cerebrais acompanha, em termos filogenéticos, o desenvolvimento do sistema nervoso central no homem.

A mobilização dos AGL dos depósitos periféricos de gordura e a formação de corpos cetônicos sofrem a ação antilipolítica e anticetogênica da insulina ^{28,124,142}. Outros hormônios também intervêm, geralmente de ação oposta à da insulina. Assim, o glucagon estimula a liberação da glicose no fígado, enquanto a insulina estimula a sua captação e armazenamento em forma de glicogênio; as catecolaminas e o hormônio de crescimento estimulam a mobilização de gordura dos tecidos adiposos periféricos e os glicocorticóides, a degradação protéica no

compartimento muscular ^{12,28}.

A figura 2 sintetiza a interrelação entre os combustíveis metabólicos e realça o sentido unidirecional ou irreversível da conversão de hidratos de carbono e proteínas a gorduras ²⁸.

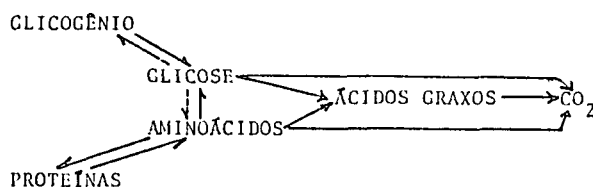


Figura 2 - Interconversão entre hidratos de carbono e proteínas (exceto para aminoácidos essenciais). Uma vez formada, a gordura pode apenas ser estocada ou convertida a CO₂.

Estudos em pacientes com alto catabolismo, como os queimados, comprovam atividade simpática aumentada, criando condições hormonais favorecedoras de proteólise, gliconeogênese e ureogênese ^{165,168}. Nestas circunstâncias são estimuladas as vias 3,4,6,7 e 9 da figura 3 ¹²⁹.

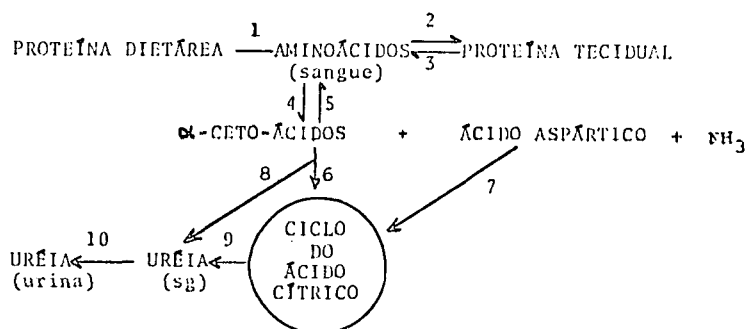


Figura 3 - Panorama do metabolismo dos aminoácidos.

As catecolaminas estimulam a secreção do glucagon^{165,168} um contexto hormonal que é favorável a gliconeogênese e ureogênese^{153,165}.

A incapacidade de metabolizar reservas de gordura em condições de privação calórica leva a um rápido consumo das proteínas do organismo para a produção da energia necessária.

A septicemia, incidindo sobre a situação clínica de jejum, semi-inanição ou inanição, reduz a mobilização de gorduras, caindo os níveis circulantes de AGL e corpos cetônicos. Tal diminuição situa-se cerca de 50% abaixo dos níveis observados de AGL e corpos cetônicos em situações onde ocorre apenas inanição. Concomitantemente há um aumento em cerca de 50% na excreção de nitrogênio urinário⁵².

A menor utilização da gordura endógena como fonte de energia implica em maior utilização de glicose; os níveis de glicose, entretanto não caem, ao contrário, encontram-se glicemias elevadas nas septicemias, denotando que mecanismos de gliconeogênese estão operando^{52,97}, às custas de aminoácidos. O catabolismo do músculo esquelético, nestas condições, é o responsável pelo aumento significativo nas perdas urinárias de nitrogênio, e conseqüente balanço negativo acentuado de nitrogênio¹¹.

Em condições normais os combustíveis metabólicos, representados pelos hidratos de carbono (HC), gordura (AGL) e aminoácidos (aa) operam em regimes de servo-mecanismos com a insulina, através de várias alças metabólicas, como aparece na figura 4^{12,52,142,152}.

A análise da alça que envolve insulina-ácidos graxos glicose demonstra que a insulina deprime a liberação de AGL; este efeito se deve à redução da ativação mediada pelo AMP-cíclico de uma lipase⁵²; além disso, a insulina aumenta a disponibilidade do glicerol-

fosfato necessário para a reesterificação dos triglicerídeos. Estas ações tendem a favorecer a lipogênese. Quando ocorrem situações de privação calórica, a queda do nível de glicose constitui estímulo para a diminuição na secreção de insulina, o que implica em elevação nos níveis circulantes e disponíveis de AGL e corpos cetônicos. O efeito final é a preservação e manutenção dos níveis de glicose na circulação, que por sua vez mantém o sinal estimulatório para a secreção de insulina.

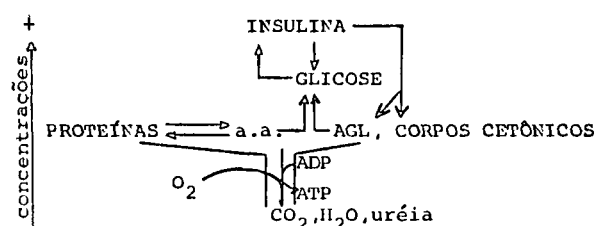


Figura 4 - O sistema regulador dos combustíveis metabólicos. As vias metabólicas de degradação oxidativa dos vários combustíveis levam a reações terminais comuns e, assim, têm o efeito de um funil metabólico (12,52).

A análise da alça insulina-aminoácidos-glicose demonstra que a insulina promove a captação dos aminoácidos pelos tecidos periféricos, promovendo a síntese de proteínas, ao mesmo tempo que reduz o catabolismo das proteínas, como se demonstra na reação 2 da figura 2.

Fica evidente, pois, o caráter anabólico da insulina, seja sobre o metabolismo da glicose, favorecendo seu armazenamento em forma de glicogênio, seja sobre o metabolismo dos ácidos graxos, estimulando a sua reesterificação em triglicerídios e impedindo sua mobilização dos tecidos periféricos, seja sobre o metabolismo dos aminoácidos, estimulando sua captação pelos tecidos, propiciando a síntese de proteí-

nas.

Os efeitos das doenças sobre a interação entre os combustíveis metabólicos e a insulina criam condições que levam ao rápido consumo de proteínas^{52,111}.

No decurso de estados catabólicos ocorre interferência metabólica a nível da insulina; cria-se um estado de resistência periférica à insulina⁵², de tal forma que são necessários níveis maiores de insulina circulante para se manter o nível normal de glicose ou se distribuir uma carga de glicose. Níveis maiores de insulina, por sua vez, interferem na mobilização de gorduras e na cetogênese. Devido a importância da gordura endógena na produção de energia, mesmo pequenas reduções na mobilização das gorduras determinam déficit de produção de energia. A reposição desse déficit se faz através de um aumento de oxidação das proteínas endógenas¹¹¹.

Com a utilização de proteínas como substrato energético, elevam-se os níveis de muitos aminoácidos no plasma¹¹¹.

Quando há indisponibilidade de AGL e corpos cetônicos (seus níveis tendem a flutuar paralelamente com os níveis de AGL)⁵² como substrato energético, ou houver limitação da capacidade de captação da glicose circulante, cria-se uma situação em que o combustível para o tecido muscular se torna escasso, exceto para os aminoácidos, cujas reservas intracelulares são continuamente alimentadas pela degradação de proteínas. Somente alguns aminoácidos podem ser rapidamente degradados no músculo, especialmente os ramificados ou cetogênicos⁵². Destes, a leucina, isoleucina e valina compõem 20% do conteúdo de aminoácidos da proteína muscular¹².

Enquanto alguns aminoácidos essenciais entram em proces-

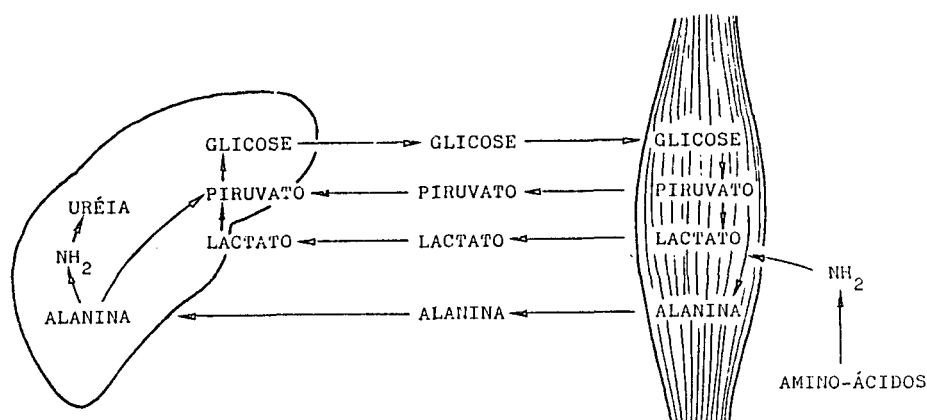
so catabólico, o nível de outros tende a se elevar, e como não podem ser utilizados para a síntese de proteínas, pela ausência de aminoácidos essenciais, passam à circulação. Por isto encontram-se níveis tão elevados de alanina no plasma, em condições de catabolismo muscular ⁵¹.

Estas alterações bioquímicas e hormonais, encontradas em situações de catabolismo severo, como a septicemia que incide em pacientes com DCP, não tem correspondência, pelo menos aparente, com o que se observa nas fases iniciais do "kwashiorkor", como se mostra na figura 1. No "kwashiorkor" encontram-se níveis baixos de insulina, elevação do cortisol e hormônio do crescimento, baixos níveis de α_2 e β -globulina, baixos níveis de β -lipoproteínas, redução expressiva da pressão coloidsmótica do soro e acentuada redução na concentração de valina e alanina ¹⁶⁶.

A alanina é um dos precursores mais importantes para a gliconeogênese no fígado, além de ser um importante estímulo para a secreção de glucagon, durante situações que requerem glicose. O predomínio da alanina entre os aminoácidos que fluem dos músculos não pode ser explicado a partir de sua concentração como constituinte de proteínas celulares, porque não representa mais do que 7 a 10% dos resíduos de aminoácidos no músculo ¹³⁷. Esta discrepância levou ao reconhecimento que a alanina é sintetizada de novo no tecido muscular a partir da transaminação do piruvato e formulação do ciclo da glicose-alanina ^{101,109,137,153}.

Através dessa formulação a alanina é sintetizada no músculo por transaminação do piruvato proveniente da glicose e é transportado ao fígado onde o seu esqueleto de carbono é reconvertido a glicose. Os grupos amino para a síntese muscular de alanina provêm dos aminoácidos ramificados valina, leucina e isoleucina.

Como consequência, a alanina se torna um transportador de nitrogênio do músculo para o fígado, onde o seu esqueleto de carbono entra na via gliconeogênica enquanto seu grupo amina é convertido em uréia. Após a gliconeogênese no fígado, parte do carbono retorna ao músculo sob a forma de glicose, caracterizando o ciclo(figura 5).¹³⁷



¹³⁷
Figura 5 - Ciclos da alanina-glicose e do lactato-glicose (Cori). Em ambos os ciclos a glicose é captada pelo músculo e convertida a piruvato e lactato, que são liberados à circulação e captados pelo fígado

Em condições normais, a administração de insulina ou de hidratos de carbono diminui a liberação de alanina do músculo e, após uma refeição, há reversão completa, a ponto do músculo ganhar peso¹¹⁰. Esta flutuação ocorre ao longo do dia.

Segundo este mecanismo a massa muscular do organismo passa a dispor de uma considerável quantidade de carbono, que se destina ao processo metabólico nas horas de jejum ou de outra demanda de emergência.

Sendo a alanina um importante precursor da gliconeogênese no fígado^{52,101,137,153} e pelo fato de estimular a secreção de glu-

cagon^{108,153}, encontram-se altos graus de gliconeogênese e altos níveis de glucagon circulantes em situações de doenças catabolizantes^{52,111,154}.

Em suma, a doença catabolizante constitui uma síndrome metabólica caracterizada por elevados níveis de gliconeogênese, acúmulo de glicose e ausência de cetonemia. A não ocorrência nas septicemias graves da cetonemia de inanição, que se verifica como forma adaptativa em situações emergenciais de privação calórica, e a ocorrência de hiperglicemia indicam a ocorrência de gliconeogênese; o consumo de aminoácidos neste processo leva a uma perda substancial de nitrogênio. Esta situação que lembra a descompensação diabética, é parcialmente devido à supressão da produção endógena de insulina pelas catecolaminas, aumento dos níveis de glucagon e glicocorticóides, todos estes fatores que sabidamente estimulam a gliconeogênese. Um outro fator é a significativa diminuição na capacidade da insulina em suprimir a proteólise muscular e assim bloquear a gliconeogênese^{28,96}.

Certamente a prática corrente de se contrabalancear a resposta catabólica às doenças pela elevação da insulina através da infusão de glicose tem um efeito favorável no metabolismo das proteínas musculares^{12,50}. A elevação da insulina nestas circunstâncias é suficiente para suprimir a liberação de glicose pelo fígado, provavelmente através da supressão da glicogenólise e da gliconeogênese²⁸. O efeito final é que o organismo poupa nitrogênio¹¹⁰.

Como se viu anteriormente, entretanto, esta não é a resposta metabólica que se observa em estados catabólicos graves, como septicemias e traumatismos. Nestes pacientes a administração de glicose não determina uma supressão na gliconeogênese, não se observando, pois, poupança de nitrogênio^{28,96}.

Além disso, observam-se freqüentemente níveis descendentes de albumina em pacientes recebendo glicose intravenosa ⁴⁵, e alterações da imunidade celular em pacientes hipoalbuminêmicos recebendo glicose ⁹. Torna-se evidente que o tratamento de doentes em estados catabólicos com glicose sem quantidades apropriadas de aminoácidos e calorias favorece o desenvolvimento de um estado semelhante ao do "kwashiorkor".

Por outro lado, a infusão de aminoácidos sem glicose permite o desenvolvimento de um estado de cetose, correspondente à oxidação de AGL e corpos cetônicos, como proteção ao patrimônio protéico ¹², demonstrando-se que a energia pode novamente ser obtida a partir da combustão de gordura. Este procedimento se baseia no fato de que a ausência de glicose nesta solução não provoca aumento no nível da insulina circulante, não ocorrendo, portanto, efeito antilipolítico próprio da insulina ^{17,18}.

Tão logo se inicia a infusão de aminoácidos, ocorre um influxo apreciável de nitrogênio, que por si só já resulta em melhora imediata no balanço de nitrogênio.

A conclusão a que se chega é que o conceito tradicional, de ser imperativa a administração de 100g de glicose nas 24 horas, como substrato de energia para o cérebro, não tem encontrado respaldo em pesquisas atuais ^{9,123}. A administração de hidratos de carbono aumenta a resistência da insulina durante a infecção ^{12,124}, com consequente hiperglicemia; esta estimula a liberação de insulina, levando a uma taxa aumentada de lipogênese, que é um processo consumidor de energia; esta energia será suprida pela oxidação de aminoácidos ¹².

Estes conceitos e seus desdobramentos constituem elementos importantes de conhecimento para a instituição da nutrição parenteral.

Creemos importante este devaneio metabólico para a compreensão correta das repercussões dos diferentes processos catabólicos sobre os órgãos da economia e compartimentos do organismo.

Quando se compara o comportamento dos parâmetros antropométricos entre pacientes clínicos e cirúrgicos hospitalizados, observa-se entre os primeiros a prevalência da forma marasmática da desnutrição e comprometimento mais acentuado da PCT e do peso em relação a altura. Entre os doentes cirúrgicos a prevalência é de depressão protéica severa, com maior comprometimento da CMB e das proteínas séricas circulantes, o que é consistente com a natureza mais catabólica da doença cirúrgica^{11,42}.

A septicemia cirúrgica, habitualmente gram-negativa, ao produzir hipotensão e choque, estimula a atividade simpática, sendo comum neste contexto a hiperglicemia¹²². O choque altera substancialmente o metabolismo lipídico determinando redução dos AGL do plasma e inibição da cetogênese, efeito mediado pelos níveis aumentados de insulina, e, como recentemente demonstrado, também devido a um efeito direto do agente infeccioso sobre a capacidade hepática de produzir corpos cetônicos^{12,29,52,111}. Deve-se lembrar que na septicemia a resistência periférica da insulina não ocorre no tecido adiposo, permanecendo o efeito antilipolítico e supressor da mobilização periférica das gorduras. Devida à rapidez com que se instala a demanda metabólica gerada pela manipulação operatória é tão intensa que chega a mascarar o insulto metabólico determinado pela própria doença⁴⁷.

O doente cirúrgico experimenta várias fases em sua permanência hospitalar. No período pré-operatório está sujeito ao estresse fisiológico e emocional, face às freqüentes manipulações diagnósticas, como: endoscopias, cateterismos vasculares, radiografias, ingestão ou

injeção de contrastes, enemas, etc, além das dietas inadequadas e refeições suspensas. O catabolismo protéico nesta fase é inferior ao da fase pós-operatória, observando-se depleção, especialmente do compartimento gorduroso, e preservação da massa celular corporal⁴⁷.

O período pós-operatório é conhecido como uma das situações clínicas mais características de hipercatabolismo, a qual se acresce o jejum absoluto que acompanha esta fase de hospitalização⁴⁷. Esta circunstância é expressa numa rápida alteração da CMB e da PCT em correspondência direta com o tempo de permanência no hospital e prolongamento do período de convalescença. Quanto maior for este período, mais tardia é a recuperação da função intestinal, a volta do apetite e a deambulação, que são fatores de estímulo para o anabolismo muscular.

Em situações de hipercatabolismo antecipado por septicemias ou outras complicações, circunstâncias em que o suporte nutricional se torna menos efetivo, ganha importância a avaliação nutricional com a utilização do índice de creatinina-altura, que reflete a massa corporal total sem gordura. Esta técnica, descrita adiante, se mostra mais sensível do que a determinação do peso em relação a altura¹⁰.

Dentro do universo dos pacientes clínicos, os pacientes especialmente sujeitos a desenvolverem formas severas de DCP e todas as suas complicações, são os alcoólatras. Como se pode observar num estudo que envolveu 351 pacientes clínicos hospitalizados, portando patologias diversas como úlcera péptica, hipertireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica, cardiopatia, artrite reumatóide, diabetes melito e hepatopatia alcoólica, os níveis mais severos de desnutrição foram observados entre os pacientes alcoólatras; além de apresentarem os níveis mais baixos de albumina sérica, estes pacientes também apresentaram a maior frequência de valores subnormais para todos os demais parâmetros estudados,

como a concentração de proteínas por raiz de cabelo, níveis de vitamina A, C, E hemoglobina e hematócrito ¹⁹.

O **quadro 2** apresenta as situações que tornam um indivíduo mais suscetível de desenvolver DCP, quando se encontra hospitalizado ¹⁶³ e a **figura 6** representa o curso típico de uma DCP progressiva ¹²⁹.

1. Déficit grosseiro do peso. Peso em relação a altura abaixo de 80% do padrão.
2. Superavit grosseiro do peso. Peso em relação a altura acima de 120% do padrão. Tendência a passarem de sapercebidas as necessidades calóricas e protéicas no paciente obeso agudamente doente.
3. Perda recente de 10% ou mais do peso habitual.
4. Alcoolismo
5. Ausência de ingestão oral por 10 dias ou mais, com manutenção sob simples soluções intravenosas.
6. Perdas prolongadas de nutrientes
 - Síndrome de má-absorção
 - Síndrome de alça curta, fístula
 - Diálise renal
 - Abscessos drenantes, feridas
7. Aumento das necessidades metabólicas
 - Queimaduras extensas, infecção, traumatismo
 - Febre prolongada
8. Ingestão de drogas com propriedades antinutritivas ou catabólicas: corticoesteróides, imunossupressoras, agentes antitumorais.

Quadro 2. Paciente de alto risco

Quadro 2 - Paciente de alto risco.

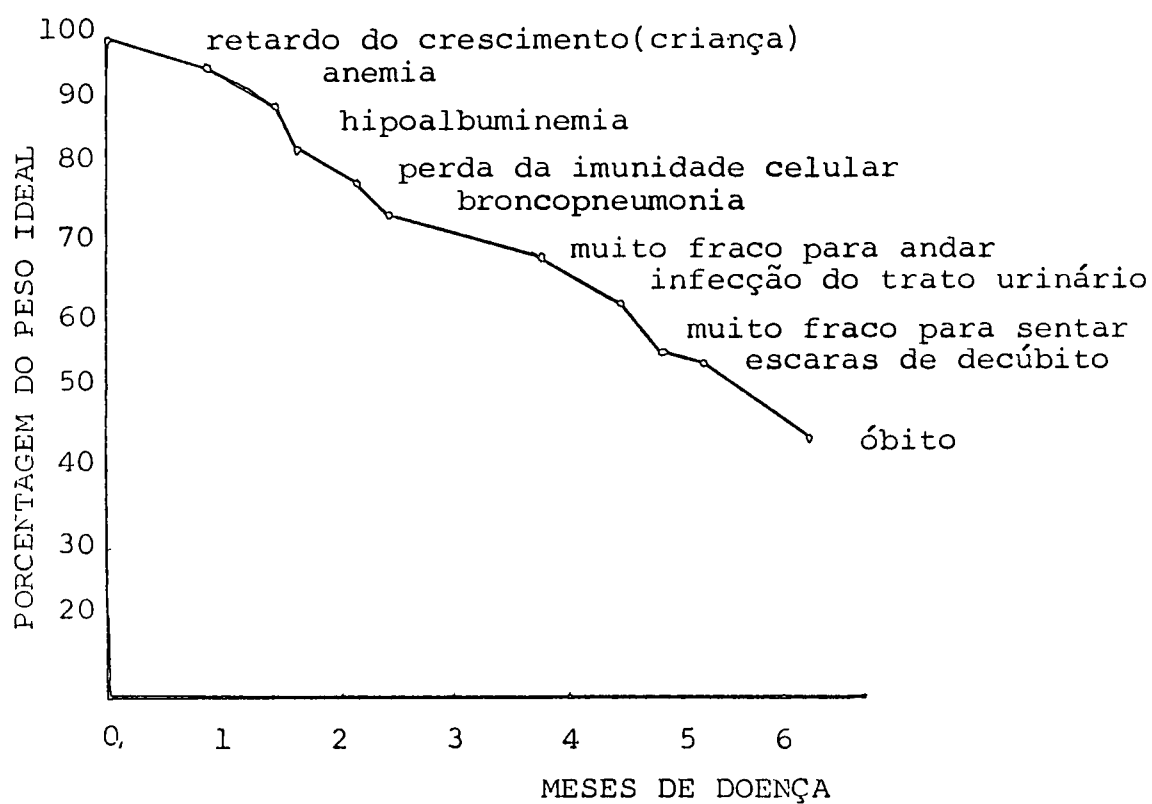


Figura 6 - Curso de Desnutrição Calórico-Proteica.

B. Imunidade Celular no Paciente Hospitalizado:-

São inúmeros os estudos que vêm demonstrando a grande incidência de desnutrição calórico-proteica em indivíduos hospitalizados, havendo muitos estudos que vêm confirmando a redução na imunidade celular nestes pacientes, que se tornam agudamente mal nutridos devido a dietas e regimes padrões rotineiramente empregados nos hospitais, especialmente com déficit de proteínas, o nutriente chave no auxílio às defesas do hospedeiro contra infecções ¹³.

A natureza iatrogênica desta forma de desnutrição aguda no adulto se diferencia do "kwashiorkor" - a forma funcionalmente mais severa de desnutrição - pelo seu desenvolvimento muito rápido ⁹. A prescrição de soluções glicosadas a pacientes hospitalizados tornou-se tradicional, baseada na constatação de que pequenas quantidades de hidratos de carbono reduzem a excreção de nitrogênio nas fases mais precoces do jejum. Entretanto, como se viu anteriormente, a produção de insulina secundária a esta carga de glicose e pelo estresse, reduz a mobilização de gorduras dos tecidos periféricos, e conseqüentemente sua disponibilidade como importante combustível metabólico; ao contrário, há estímulo para lipogênese, processo que requer energia. Esta energia tem um custo elevado, pois dependerá da oxidação de proteínas e aminoácidos musculares. Resulta desta situação menor disponibilidade de aminoácidos para a síntese visceral de proteínas, observando-se intensa, rápida e clinicamente importante diminuição das proteínas séricas circulantes, como a albumina e transferrina.

Concorrentemente ocorre depressão do número total de linfócitos periféricos a níveis semelhantes aos observados em estado de imunodeficiência primária. Provavelmente são múltiplas as causas de lin-

fopenia, que chega a atingir a 34% dos pacientes clínicos hospitalizados¹¹. A privação nutricional é uma das causas conhecidas de linfopenia⁹.

Uma outra consequência, de grande significação, da DCP que se desenvolve no indivíduo hospitalizado é a depressão da imunidade celular; esta se constata através de provas de sensibilização cutânea, como a injeção intradérmica de dinitroclorobenzeno e candidina. Em crianças portadoras de "**kwashiorkor**", pode-se observar, com técnicas adequadas, migração retardada de monócitos à lesão, fato que não se observa em casos de marasmo⁹.

A reposição dos estoques nutricionais a estes pacientes normaliza o número de linfócitos periféricos, os níveis de albumina e transferrina e a hipersensibilidade retardada.

Fator de suma importância é que a instalação de uma infecção pode representar um estímulo metabólico significativo em pacientes apresentando estado nutricional limítrofe^{82,134}.

III - METABOLISMO DO ÁLCOOL

III - METABOLISMO DO ÁLCOOL

1. Introdução:-

As características físico-químicas e biológicas do etanol, de absorção, difusão e metabolização concorrem para a sua distribuição a todas as células de todos os tecidos do organismo, devido a sua completa miscibilidade na água corporal. São assim transportados sistemicamente os produtos intermediários de seu metabolismo, como o aldeído acético, acetato e radicais de hidrogênio.

Na biotransformação do álcool são acionadas vias metabólicas que se utilizam de enzimas como desidrogenases, catalases e as enzimas microssômicas do fígado.

Um dos aspectos mais interessantes da atuação do álcool a nível biológico é a sua participação nos processos de produção de energia e correspondente captação em forma de ligações altamente energéticas de fosfato, e seus efeitos nos processos oxidativos de fosforilação que se acoplam à usina energética da célula.

Para se entender como o álcool interfere nos processos vitais a ponto de se constituir em elemento fornecedor de calorias "vazias", o estudo desse metabolismo deve iniciar-se com uma revisão destes processos que ocorrem dentro das células, responsáveis, em última instância, pela viabilidade de todas as células, tecidos, estruturas e sistemas orgânicos que requerem energia molecular para o seu funcionamento.

A. Ciclo de Krebs e cadeia respiratória

O ciclo de Krebs, ciclo do ácido cítrico ou, ainda, ciclo dos ácidos tricarboxílicos, ocorre nas mitocôndrias. Compreende es-

sencialmente a combinação de uma molécula de acetil-CoA com o ácido dicarboxílico de quatro carbonos, o oxaloacetato, resultando a formação de ácido cítrico, um ácido tricarboxílico de seis carbonos. O caráter cíclico do processo é expresso na regeneração do acetoacetato¹⁰¹.

A função principal deste ciclo é a de agir como percurso final comum para a oxidação dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas, uma vez que a glicose, os ácidos graxos e muitos aminoácidos são metabolizados a acetil-CoA (Figura 7)¹⁰¹.

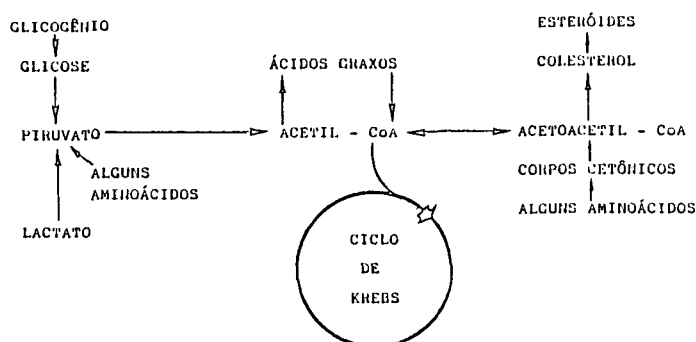


Figura 7 - Visão geral do metabolismo da acetil-CoA.

O ciclo de Krebs representa o mecanismo biológico pelo qual a maior parte da energia livre, produzida durante o processo de oxidação dos hidratos de carbono, lipídios e aminoácidos, é capturada tornando-se eventualmente disponível para outros processos.

Durante o percurso da acetil-CoA no ciclo de Krebs são produzidos, como resultado da atividade de desidrogenase específicas, os

equivalentes de redução, na forma de íons de hidrogênio ou de pares de elétrons. Estes equivalentes de redução passam à cadeia respiratória onde o processo de fosforilação oxidativa que se acopla aos processos oxidativos dos substratos permite a geração de grandes quantidades de fosfatos altamente energéticos (Figura 8) ¹⁰¹.

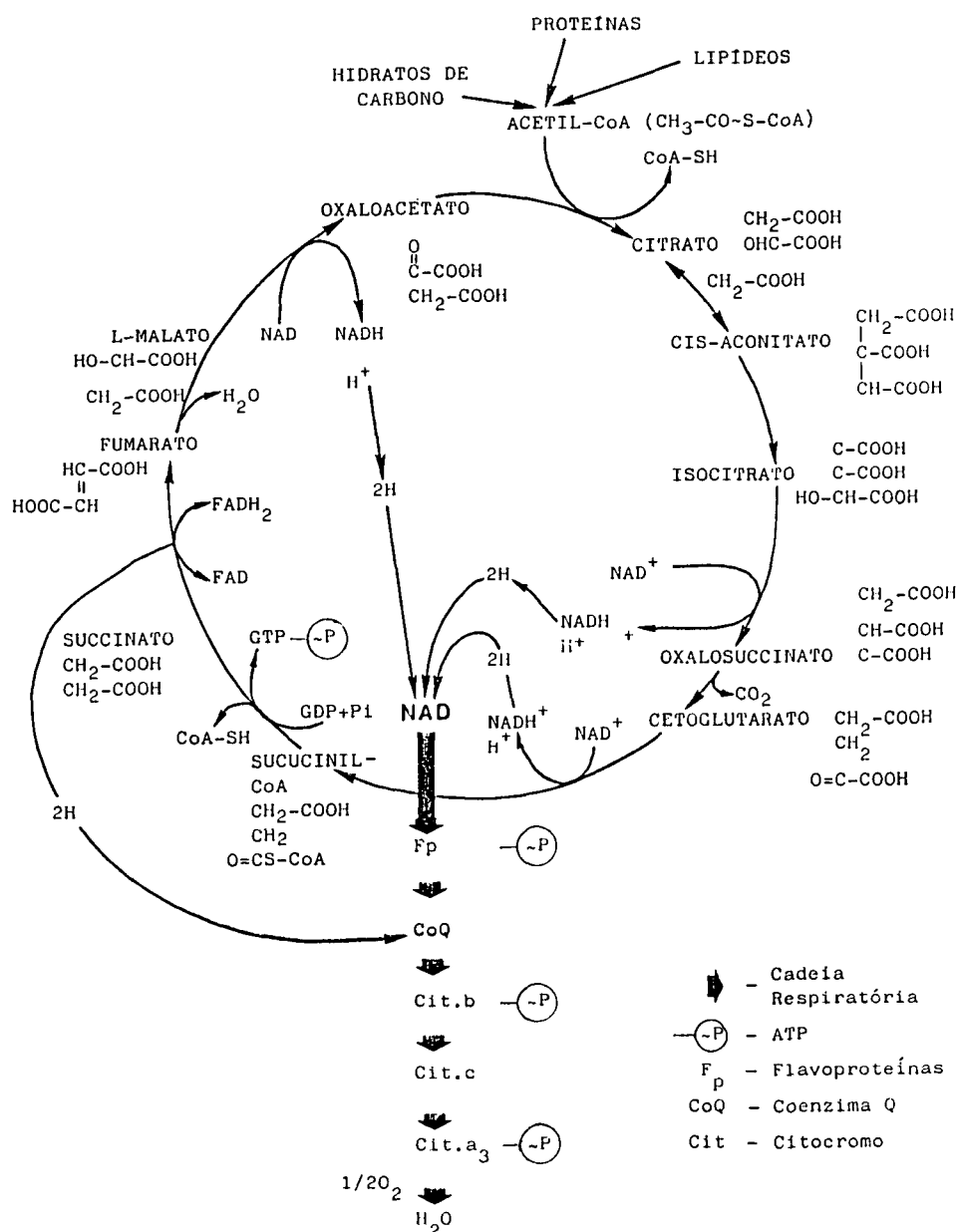


Figura 8 - Ciclo de Krebs. Oxidação da acetil-CoA acoplada à oxidação do NADH e FADH na cadeia respiratória e geração de ATP pela via da fosforilação oxidativa ¹⁰¹.

Para cada molécula de acetil-CoA catabolizada numa volta completa pelo ciclo de Krebs são produzidas três moléculas de NADH e uma de FADH_2 a partir de NAD e FAD pré-existentes. Os equivalentes redutores produzidos durante o ciclo são transferidos à cadeia respiratória na membrana interna da mitocôndria (Figura 9)⁸³.

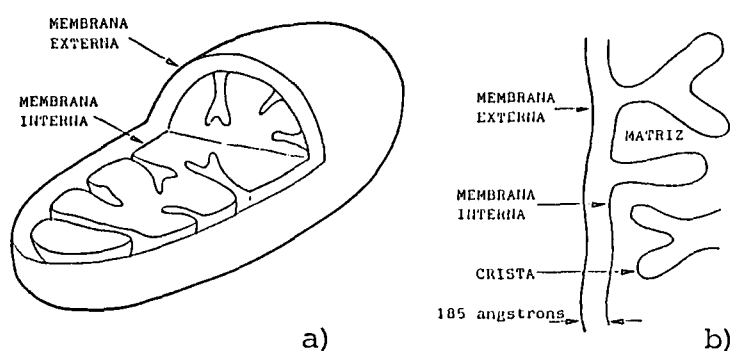
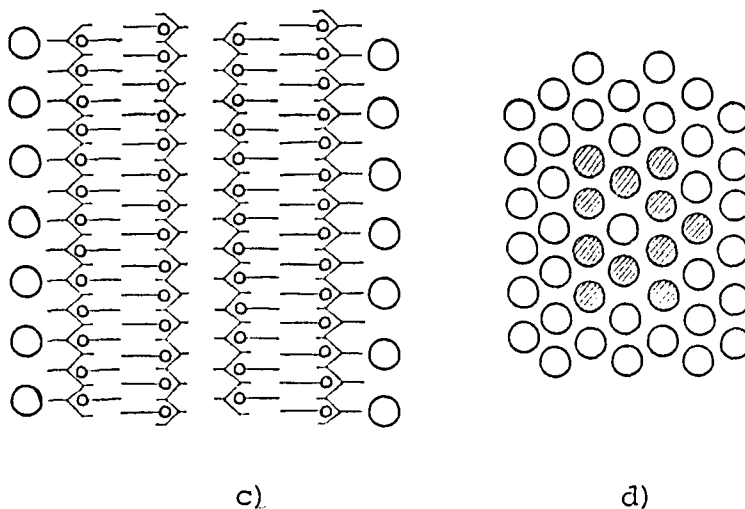


Figura 9 - A mitocôndria é basicamente como um vaso flutuante cheio de água (a). Sua parede consiste de uma membrana dupla com dobras na membrana interna, formando cristas (b). Cada membrana se constitui de uma camada de moléculas de proteínas (esferas maiores) alinhada por uma camada dupla de moléculas de lipídio (esferas menores) (c). Os transportadores de elétrons da cadeia respiratória e enzimas respiratórias aparecem como elementos espaçados regularmente na monocamada proteica (esferas escuras) (d). A matriz é líquida⁸³.



A principal cadeia respiratória nas mitocôndrias é constituída de um sistema de desidrogenases NAD-dependentes, flavoproteínas, citocromos e oxigênio molecular. Os equivalentes redutores (elétrons) provenientes da combustão dos substratos fluem sequencialmente através da cadeia, à maneira de degraus, dos componentes mais eletronegativos para o mais eletropositivo -- o oxigênio molecular (O_2) -- com o qual reagem, formando água (figura 10) ¹⁰⁴.

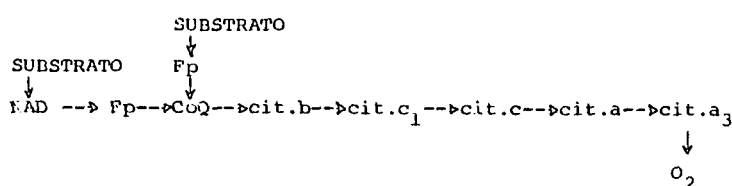


Figura 10 - Direção do fluxo de elétrons através da cadeia respiratória ¹⁰⁴.

Nos últimos anos tornou-se clara a existência de um transportador adicional na cadeia respiratória, ligando as flavoproteínas ao citocromo b. Trata-se da coenzima Q ou ubiquinona, um constituinte dos lipídios mitocondriais de estrutura muito semelhante à vitamina K e E.

Na extremidade negativa da cadeia respiratória, as desidrogenases catalisam a transferência dos elétrons dos substratos para o NAD da cadeia. De Q fluem para o O_2 molecular, através de uma série de citocromos; o citocromo a_3 terminal é o responsável pela combinação final dos equivalentes redutores com o O_2 molecular ¹⁰⁴.

A energia resultante deste processo de transferência de elétrons provenientes da combustão dos substratos é capturada por molé-

culas de difosfato de adenosina (ADP) na forma de ligações de fosfato de alta energia, a partir da incorporação de fosfatos inorgânicos à molécula do ADP. A energia contida nestas ligações de fosfato corresponde a cerca de 10.000 calorias por molécula-grama de trifosfato de adenosina (ATP) ⁸³.

Esta energia é utilizada em todos os processos fisiológicos que requerem energia, entendendo-se aqui energia como a capacidade latente de produzir trabalho (figura 11) ⁸³.

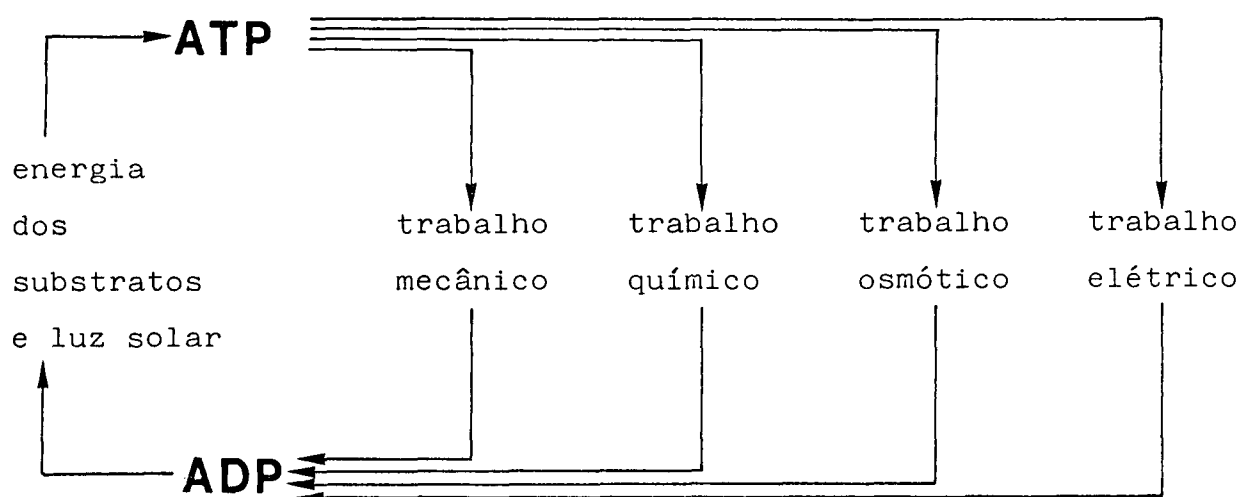


Figura 11 - O trifosfato de adenosina (ATP), transportador energético das células animais e vegetais é formado nas mitocôndrias. Supre a energia necessária para a contração muscular, a síntese proteica, a absorção e secreção contra gradientes osmóticos e transferência de impulsos nervosos ⁸³.

Portanto, para que ocorram, todos os processos fisiológicos requerem energia. Para o ser humano esta energia provém da combustão dos substratos energéticos contidos nos alimentos.

A substituição isocalórica dos alimentos pelo etanol

apresenta conseqüências que podem ser explicadas à luz das considerações tecidas anteriormente: a oxidação do etanol no sistema microssômico não se acopla aos processos de fosforilação oxidativa, o que vale dizer que os elétrons provenientes de sua combustão não participam da cadeia respiratória, não ocorrendo, portanto, geração de ATP durante o seu metabolismo intra-mitocondrial. Em outras palavras, ocorre produção de calor sem conservação de energia química. Como esta produção de calor excede as necessidades de calor necessário para a manutenção da homeostasia da temperatura, representa, portanto, desperdício energético.

Na natureza, o desperdício energético tende a se refletir negativamente nos processos biológicos. No homem, relaciona-se à perda de peso e retardo do crescimento^{83,152} além de um importante aumento no consumo de oxigênio¹³⁸.

Este sistema de oxidação microssômica do etanol não é, como se verá adiante, a via preferencial do metabolismo do etanol. Assume importância crescente, à medida que aumenta a ingestão de álcool, observando-se no alcoolismo ativação plena deste sistema.

Em níveis baixos de ingestão de álcool, a oxidação do etanol a aldeído acético e finalmente a acetato ocorre fora daquele sistema, no citosol, pela ação de desidrogenase. Este processo se acompanha da redução do NAD ao NADH, em reação acoplada à geração de ATP intra-mitocondrial nas cadeias de transporte de elétrons, sem desperdício de energia, portanto.

A oxidação do etanol e as conseqüências advindas da produção de calorias vazias e as correspondentes alterações metabólicas laboratoriais e repercussão clínica, constituem o objetivo do presente trabalho.

2. Biodinâmica do álcool:-

A ação do álcool é observável em todas as formas de organização social e suas diferentes faixas etárias. Em virtude de suas propriedades físico-químicas atinge todos os órgãos e sistemas do organismo, particularmente todas as células.

Os processos que ocorrem no organismo após a ingestão do álcool podem ser separados em três fases:

- a. Absorção
- b. Distribuição ou difusão
- c. Eliminação

A. Absorção:-

O álcool é rapidamente absorvido, de forma intacta, pelo estômago e intestinos ¹⁵⁸, pelo processo de difusão ¹⁶². Não há, pois, necessidade de prévia digestão por enzimas hidrolíticas. Uma oxidação parcial, entretanto, na própria mucosa gastrointestinal, pela desidrogenase alcoólica, não pode ser excluída ¹⁶². Experiências com etanol marcado com ¹⁴carbono demonstram que praticamente a totalidade do álcool é absorvida e que apenas uma pequena fração é excretada intacta pelos pulmões, rins e suor ¹⁶². O estômago e o duodeno estão expostos de maneira mais intensa ao etanol do que as porções mais distais do trato gastrointestinal ^{138,151}.

A absorção também pode ocorrer pelos pulmões, na forma de vapores inalados, constituindo fundamento da indicação terapêutica do álcool através desta via de administração, com a finalidade de promover a fluidificação da secreção respiratória devido ao seu elevado poder higroscópico.

A via epidérmica de absorção parece ser desprezível ¹²⁵, podendo, entretanto, ocorrer em baixa concentração ¹⁵⁵.

A via subcutânea pode se constituir em via absorptiva; entretanto, quando a concentração aumenta é acionada a propriedade adstringente do álcool, resultando numa interrupção do suprimento local de sangue e conseqüente redução da absorção de álcool ¹²⁵.

Após a sua ingestão o álcool pode ser detectado no sangue em 5 minutos, atingindo a concentração máxima entre 30 e 90 minutos segundo uns ¹⁵⁸ e entre 30 e 270 minutos segundo outros ¹⁶²; a absorção se completa em 2 a 6 horas.

Muitos fatores modificam a absorção do álcool pelo estômago. Inicialmente a absorção é rápida, caindo em seguida, mesmo se a concentração intragástrica de álcool permanece elevada ¹²⁵.

É fato conhecido que os efeitos intoxicantes do álcool são mais intensos quando sua ingestão ocorre com o estômago vazio. A ingestão de álcool e alimentos conjuntamente resulta em menor absorção do etanol e retardo do pico plasmático de álcool ⁴⁴.

A composição e quantidade dos alimentos influenciam diretamente a absorção de etanol. É de interesse observar-se que os carboidratos solúveis determinam maior retardo na absorção de etanol do que proteínas e gorduras ⁴⁴.

Outro fator que influi na taxa de absorção é a composição das bebidas alcoólicas, especialmente no que tange aos aditivos que possam apresentar ¹⁶².

Quando ocorrem espasmos do piloro, secundários à alta concentração intragástrica de álcool, a absorção pelo intestino é retardada.

A absorção pelo intestino delgado é muito rápida, completa e independente da presença de alimentos no estômago ou intestinos; de fato, observa-se, com alguns hidratos de carbono um aumento na absorção intestinal de etanol ²² . Esta pronta absorção é evidenciada de modo claro em indivíduos que sofreram gastrectomias a Billroth I e II, nos quais se atinge concentrações sangüíneas elevadas em menor tempo e com menor volume de ingestão, do que em indivíduos com estômago preservado e normal.

A ingestão oral ou administração intravenosa de álcool produz ondas tipo III (ondas propulsivas) no íleo e diminuição das ondas do tipo II (ondas de bloqueio) no jejuno ¹³⁸. Estas alterações tem sido propostas como possível mecanismo para explicar, pelo menos em parte, a diarreia observada em alcoólatras inveterados.

Segundo as leis da farmacocinética, a absorção do álcool corresponde a um padrão de cinética de primeira ordem, na qual a taxa de absorção em determinado tempo é proporcional à quantidade de álcool ainda a ser absorvida. Como as taxas de absorção gástrica e duodenal são diferentes, o tempo de esvaziamento gástrico desempenha um papel importante. A absorção, portanto, se faz segundo um sistema de duas constantes distintas: a do estômago e duodeno e uma constante de 1ª ordem para o esvaziamento gástrico ¹⁶² . Como é a cinética de absorção que essencialmente determina a concentração do álcool no sangue e esta a que irá perfundir o fígado, aquela tem um papel proeminente na taxa de eliminação (figura 12) ¹⁶²

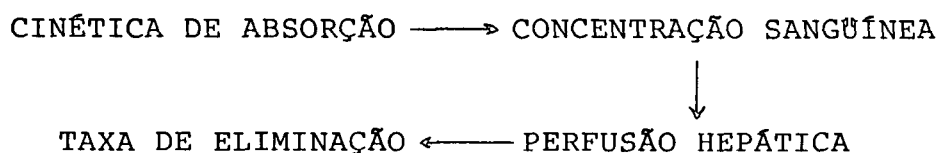


Figura 12. Cinética da absorção do álcool

São as diferenças individuais na cinética de absorção que determinam a variabilidade na taxa de absorção de álcool observada em diferentes indivíduos.

B. Distribuição ou Difusão:-

Após a absorção, o álcool se distribui uniformemente em todos os tecidos do organismo, inclusive líquido céfalo-raquidiano, urina e ar expirado, em concentrações de relação constante com a concentração do sangue. O álcool atravessa prontamente a placenta e sua concentração no líquido fetal equivale à concentração do sangue materno^{78,126}.

Esta distribuição ubíqua do álcool no organismo se deve à sua completa miscibilidade na água, distribuindo-se correspondentemente aos diversos tecidos conforme o teor hídrico dos mesmos, ou seja, conforme o teor de água intersticial, intercelular e sangue.

A distribuição observada logo após a absorção, em ordem decrescente de concentração, é a seguinte¹⁵⁵:

1. Sangue, cérebro, fígado e pâncreas
2. Pulmões
3. Coração, paredes intestinais e rins
4. Músculos estriados
5. Tecidos ósseos e tecido gorduroso

A concentração no plasma é um pouco superior à dos eritrócitos. O acesso rápido e fácil do etanol ao sistema nervoso central, devido ao seu grande suprimento em vasos sanguíneos, determina concentrações no cérebro rapidamente iguais às do sangue.

A quantidade de etanol no cérebro de pessoas a morrer de intoxicação alcoólica varia em torno de 300 a 600 mg/100g de tecido. No líquido cefalorraquidiano a concentração de etanol é menor do que no sangue enquanto a alcoolemia esteja em ascensão e maior do que o nível sanguíneo quando este se encontre em regressão ¹²⁵.

C. Eliminação:-

Esta fase se caracteriza pela diminuição do álcool no sangue. Mais de 90% da eliminação do álcool se faz pela oxidação do etanol à dióxido de carbono e água ^{44,162}.

Uma vez terminada a absorção e tendo ocorrido o equilíbrio entre o etanol presente no sangue e nos tecidos, a taxa de eliminação torna-se bastante constante, independentemente inclusive da própria concentração de etanol no sangue ¹⁶². Segundo uns ¹⁶², esta taxa de eliminação se encontra em torno de 100 mg/kg de peso/hora; segundo outros ¹⁵⁸ em torno de 150 mg/kg/hora.

A validade do fato de que a eliminação do álcool se faz de modo independente de sua concentração no sangue foi motivo de controvérsia e disputa durante muitos anos, surgindo de tempos em tempos publicações que registraram as curvas de eliminação dose-dependentes do álcool.

Foi o desenvolvimento de noções farmacocinéticas na

década de 1970 que permitiu uma descrição matemática de toda a curva do álcool, durante a absorção, difusão e eliminação ¹⁶². Com estes modelos foi possível a estimativa de parâmetros de eliminação, como a constante de Michaelis (K_m) e a velocidade máxima (V_{max}).

Pode-se finalmente comprovar que mesmo aumentando a concentração do etanol no sangue a sua taxa de oxidação permanecia constante ¹²⁵. A quantidade de etanol oxidada por unidade de tempo é grosseiramente proporcional ao peso do organismo e provavelmente ao peso do fígado. No adulto a taxa média de metabolização do etanol é de 30 ml a cada 3 horas. Medições diretas apontam como 450 ml o volume máximo de etanol metabolizado num dia ¹²⁵.

São poucos os fatores que alteram a taxa de metabolismo do etanol. Alcoólatras crônicos metabolizam o etanol mais rapidamente; certos aminoácidos (alanina), a insulina e frutose também aumentam a velocidade de metabolização do etanol, embora se desconheça a importância destes fatos ¹⁵⁸. A inanição, por outro lado, diminui a taxa de oxidação do álcool.

Embora o modelo que permitiu a estimativa das constantes de eliminação seja sofisticado, ainda não é capaz de descrever uma curva adequada de alcoolemia em experiências de ingestão alcoólica sob variadas condições. Isto se deve principalmente ao fato de que estes modelos não levam em conta o aspecto do fenômeno da eliminação do álcool em sua primeira passagem pelo fígado e a multitude de enzimas envolvidas no metabolismo do etanol ¹⁶².

Como a absorção do álcool pelo trato gastrointestinal é completa, a concentração sangüínea logo após a ingestão deveria ser correspondente ao volume ingerido.

Entretanto, o nível de alcoolemia no sangue periférico é bem inferior ao esperado ¹⁶². O motivo deste fato é que o etanol é removido da circulação por biotransformação durante a sua passagem inicial pelo intestino e fígado. Este efeito é conhecido como efeito de primeira passagem ou eliminação pré-sistêmica ⁶⁶.

No intestino o etanol sofre a ação inicial de enzimas epiteliais gastrointestinais e no fígado, a ação das enzimas hepáticas representadas pelas desidrogenases alcoólicas. Estas se apresentam sob múltiplas formas moleculares, configurando a existência de isoenzimas, algumas de K_m (constante de eliminação) baixa, outras de K_m elevada. São as enzimas de constante de eliminação elevada as que se saturam quando o sangue portal rico em etanol recém absorvido chega aos hepatócitos, permitindo a remoção de uma considerável quantidade de álcool (figura 13) ¹⁶².

O etanol é eliminado do organismo quase exclusivamente por oxidação. Apenas 2 a 10% do álcool absorvido é eliminado intacto pelos pulmões e rins; o restante tem de ser oxidado, o que ocorre principalmente no fígado, órgão que contém o arsenal enzimático necessário para este fim. No homem, apenas de 10 a 15% da oxidação do etanol ocorre em locais extra-hepáticos ⁴⁴.

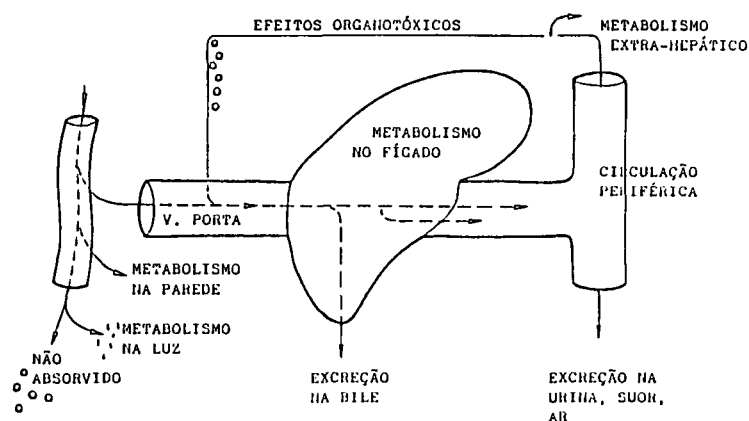


Figura 13 - Locais de remoção do etanol através da oxidação na primeira passagem pelo fígado, durante a fase de absorção.

3. Vias do Metabolismo Intracelular do Etanol:-

A equação geral do metabolismo do etanol no fígado é a seguinte (figura 14) ¹⁵⁶:

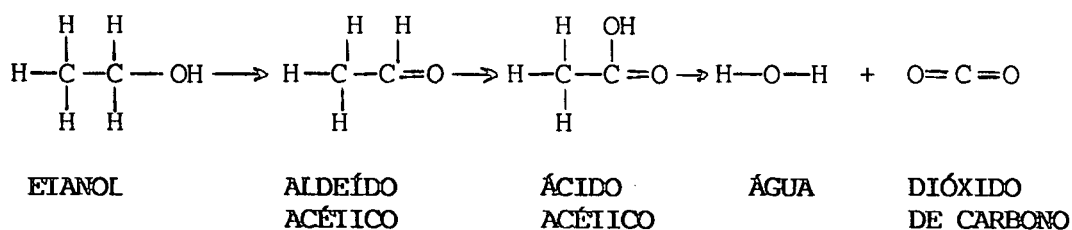


Figura 14 - Equação geral da oxidação do etanol.

O hepatócito utiliza três vias distintas para o metabolismo do etanol, cada uma localizada em compartimentos sub-celulares diferentes (figura 15) ^{87,133}.

a. Via do álcool desidrogenase (ADH), localizada no citosoma ou fração solúvel da célula;

b. Sistema de oxidação microsossomial do etanol (SOME), localizado no retículo endoplasmático;

c. Sistema da catalase, localizado nos peroxissomos.

Como se pode observar na **figura 15**, o primeiro produto metabólico a ser formado, independentemente da via acionada, é o aldeído acético. Este pela ação da aldeído desidrogenase é oxidado a acetato, o produto final do metabolismo do etanol. O acetato é convertido a acetil-coenzima A (acetil-CoA) no fígado e pode participar de todas as vias metabólicas normalmente existentes para o acetato^{44,69}.

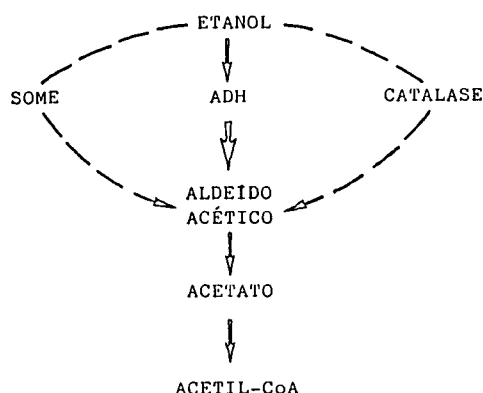


Figura 15 - Resumo das vias de oxidação do álcool no fígado.

A. Via Álcool Desidrogenase (ADH):-

Esta é a via predominante do metabolismo do etanol e compõem-se de duas etapas: a oxidação inicial do etanol a aldeído acético (catalizada pela ADH) e a conseqüente oxidação do aldeído a acetato (catalizada pela aldeído desidrogenase - ALDH). As outras vias que utilizam o SOME e a catalase se tornam importantes à medida que aumenta a ingestão do álcool (**figura 16**).

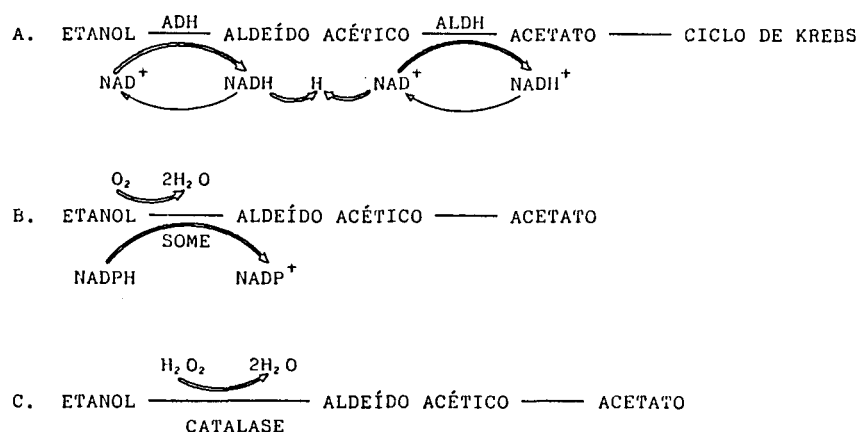


Figura 16 - O metabolismo do etanol e suas enzimas.

A opinião corrente é de que a via da ADH é responsável pela oxidação de 70% ou mais do álcool ingerido, enquanto a alcoolemia for inferior à 20 mM/l (92 mg/100 ml). Em concentrações maiores, o SOME e, possivelmente também o sistema da catalase assume importância relativa e absoluta maior ⁹⁹.

Esta capacidade de acionar vias metabólicas adicionais provavelmente explica o fato de como é possível que certos alcoólatras consigam metabolizar até 500 gramas de álcool por dia, o que representa grosseiramente três vezes mais do que se esperaria possível a partir de uma taxa de oxidação de aproximadamente 100 mg/kg de peso/hora, ou seja, 7 g/hora ou 168 g/dia para um indivíduo de 70 kg ⁹⁹.

No metabolismo do etanol, após sua oxidação a aldeído acético, o hidrogênio liberado é transferido ao cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), que conseqüentemente se reduz à NADH ⁸⁷. Nesta reação, um dos átomos de hidrogênio é removido do etanol sob a forma de núcleo de hidrogênio com dois elétrons (íons hidreto) e transferido à posição 4 do cofator NAD. O hidrogênio restante do par de hidrogênio removido do etanol permanece livre como íon hidrogênio ¹⁰⁴ (figura 17).

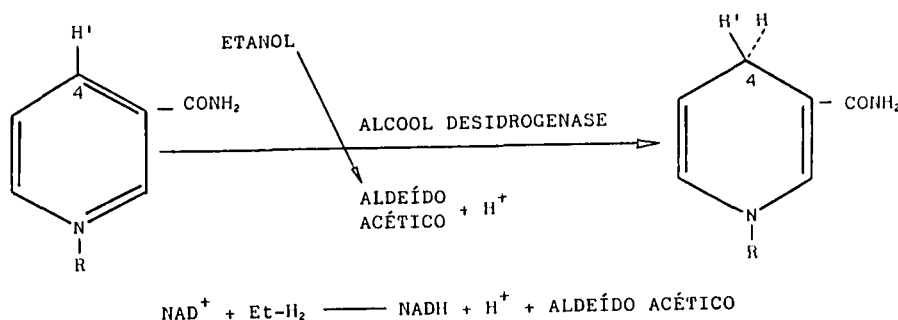


Figura 17 - Mecanismo de redução das coenzimas da nicotinamida.

Da oxidação inicial do etanol à aldeído acético são formados, portanto, três produtos com destinos metabólicos diferentes e conseqüências patogênicas distintas: o NADH, o íon H⁺ e o aldeído acético.

A enzima responsável por esta reação inicial, a álcool desidrogenase, é uma metaloenzima que contém 4 átomos de Zinco²⁺ por molécula. A perda de 2 átomos de Zn²⁺ resulta em completo desaparecimento de sua atividade catalítica, sem perda de sua estrutura terciária³⁸. A deficiência de zinco, portanto, altera de modo importante a função da ADH e conseqüentemente o metabolismo do etanol, o que ocorre com frequência nos alcoólatras, pois estes constituem um grupo de alto risco para desenvolver deficiência de zinco, pelos seguintes motivos:

- 1) diminuição da ingestão dietética de zinco³⁸.
- 2) absorção anormal do zinco por interferência do transportador intestinal de zinco e também por lesão inespecífica da mucosa³⁸.
- 3) hiperzincúria causada por aumento da fração difusível de zinco associada à diminuição da afinidade da albumina pelo zinco³⁸.

A deficiência de zinco, portanto, torna mais lenta a remoção do etanol e desse modo produz níveis circulantes e teciduais mais elevados de etanol, durante um tempo maior. É provável que o alcoólatra crônico, que se torna deficiente em zinco, apresente maior dificuldade de metabolização do etanol e esteja sujeito, portanto, a maior toxicidade. Assim, poderá operar-se um ciclo vicioso envolvendo alcoolismo progressivo, deficiência de zinco e hepatopatia precoce¹¹⁶.

A deficiência em zinco parece não exercer efeitos sobre a aldeído desidrogenase¹¹⁶.

A possível razão da existência da ADH no organismo é a eliminação de pequenas quantidades de álcool produzidas endógenamente pela fermentação intestinal; outra explicação para a presença desta enzima no fígado é a ampla especificidade de substratos desta enzima, que inclui a desidrogenação dos esteróides⁸⁷, e a oxidação dos ácidos graxos⁸⁷. Também vários alcoóis são oxidados por esta enzima⁴⁴. Quando dois substratos da enzima estão presentes, a oxidação do substrato com maior afinidade pela enzima irá inibir competitivamente a oxidação do outro⁴⁴.

A ADH existe sob muitas formas moleculares¹⁵⁰. Tal heterogenicidade é de desenvolvimento perinatal e está presente no fígado adulto em proporções variáveis. Tem sido demonstrada a existência de nove faixas de atividade da ADH em eletroforese de homogeneizados de fígado humano¹⁵⁰.

Três locos genéticos autossômicos (ADH_1 , ADH_2 , ADH_3) determinam a estrutura da ADH no homem - os dois primeiros manifestam-se quase exclusivamente na vida fetal e o último na infância e idade adulta⁹⁹.

Estes lócus genéticos codificam a síntese de três cadeias polipeptídicas distintas, alfa, beta e gama ⁶⁰, as quais se combinam ao acaso, dando origem às seis formas diméricas possíveis ¹⁶²; outras formas enzimáticas são devidas ao polimorfismo enzimático. Descreve-se uma ADH atípica com comportamento distinto frente a inibidores próprios, proveniente de um polimorfismo genético no lócus ADH2 codificando a cadeia beta 2, diferindo da cadeia beta 1 normal por uma simples substituição de um aminoácido. Esta ADH atípica apresenta uma especificidade maior pelo substrato a nível de pH fisiológico e sugere-se que seja responsável pela formação de níveis maiores de aldeído acético, embora nunca comprovado experimentalmente ^{133,150}. Caucasianos apresentam uma baixa incidência desta ADH atípica, em contraste com populações mongólicas que a apresentam numa incidência aproximada de 85% ¹⁵⁰.

O significado do polimorfismo da ADH não está completamente esclarecido, embora se suponha que diferenças individuais e raciais na sensibilidade ao álcool sejam parcialmente determinadas por este fato, uma vez que está diretamente relacionado à produção e acúmulo de aldeído acético, produto altamente reativo e tóxico. É de se supor que concentrações diferentes de aldeído acético determine concentrações distintas nos tecidos.

A presença da ADH e/ou SOME nos tecidos pode levar à formação local de aldeído acético ¹⁶². Utilizando-se técnicas histoquímicas, pode-se determinar a localização da ADH nos tecidos humanos (tabela 1) ^{25,162}.

A distribuição da enzima não é homogênea nos tecidos, variando de célula para célula num mesmo órgão. A importância deste fato reside na constatação de que mesmo que um órgão apresente atividade en-

zimática apenas detectável de ADH, a concentração desta pode ser elevada em algumas células deste órgão, levando, portanto, à formação localizada de altas concentrações de aldeído acético, com todas as consequências correspondentes ¹⁶².

No fígado, a ADH pode ser localizada imunohistoquimicamente no citoplasma dos hepatócitos. A concentração de ADH parece ser mais acentuada nos hepatócitos localizados em torno das veias centrais ²⁵.

Tabela 1 - Distribuição da ADH em órgãos humanos. Determinação pela imunohistoquímica.

ÓRGÃO	CÉLULAS
Fígado	Hepatócitos, especialmente pericentrais
Estômago	Parietais, principais e produtoras de muco
Duodeno	
Jejuno	Mucosa: células vilosas
Íleo	
Cólon	
Reto	Mucosa: epitélio superficial
Pâncreas	Ilhotas: menos células exócrinas
Tireóide	Discreta (células produtoras de calcitonina)
Supra-renais	Difusamente na córtex e medula
Próstata	Epitélio
Epidídimo	Epitélio
Testículos	Epitélio seminífero, células de Leydig
Ovário	Discreta
Útero	Discreta
Rins	Epitélio tubular
Músculo cardíaco	Discreta
Cérebro	Neurônio e astrócitos
Cerebelo	Células de Purkinje e astrócitos
Hipotálamo	Neurônios

1. Oxidação do Etanol e Metabolismo Intermediário:-

Na oxidação do etanol, mediada pela ADH, o hidrogênio do etanol é transferido ao cofator NAD, que se reduz à NADH, enquanto ocorre a formação de aldeído acético. O acúmulo de NADH cria um desequilíbrio no potencial redox da célula.

Uma das primeiras consequências é que a presença do excesso de NADH inibe a conversão de lactato a piruvato, e sequestra o piruvato formado a partir da alanina, sob a forma de lactato. Estes efeitos são melhor compreendidos quando se analisam os ciclos de Cori (lactato-glicose) e da alanina-glicose, que ocorrem entre o fígado e os músculos esqueléticos (**figura 5**) ¹³⁷.

Pelo ciclo de Cori o esqueleto de carbono da glicose proveniente da gliconeogênese hepática e o do lactato proveniente da glicólise muscular, e em menor proporção da glicólise que ocorre nos eritrócitos, são ciclados entre o fígado e o músculo. A glicose é liberada pelo fígado à circulação e é captada pelo músculo. No músculo a glicose sofre glicólise, e seu esqueleto de carbono é liberado à circulação na forma de lactato e piruvato.

A alanina é o principal precursor proteico da glicose. Embora não mais de 7 a 10% dos resíduos de aminoácidos da proteína muscular seja da alanina, esta predomina em concentração no fluxo de aminoácidos provenientes do músculo. Esta discrepância levou ao reconhecimento que a alanina é sintetizada de novo no tecido muscular através da transaminação do piruvato, constituindo o ciclo da alanina-glicose ¹³⁷, pelo qual a alanina derivada do piruvato é transportada ao fígado e reconvertida a glicose (**figura 5**). O grupo amino necessário para a síntese intramuscular de alanina provém dos aminoácidos ramificados (vali-

na, leucina e isoleucina).

O ciclo da alanina-glicose é importante na homeostase da glicose bem como no metabolismo do nitrogênio e produção de ATP; a geração de alanina a partir da glicose leva a produção de 8 moles de ATP. Além disso a alanina atua como uma alternativa não tóxica para a amônia na transferência de grupos amino provenientes do catabolismo dos músculos para o fígado.

O acúmulo de NADH resultante do metabolismo de etanol, ao inibir a conversão de lactato a piruvato, e de alanina e a piruvato, interfere na gliconeogênese, podendo levar a hipoglicemia, e determina hiperlactiacidemia (figura 18)¹⁴¹.

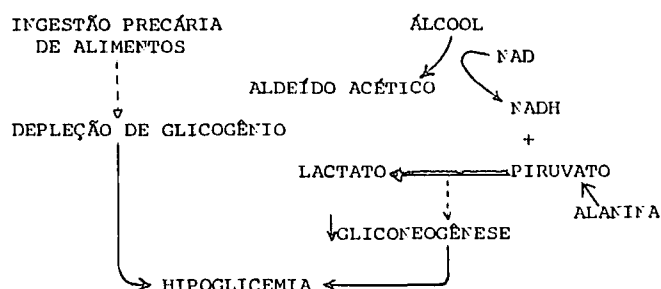


Figura 18 - Mecanismo da interferência do álcool no metabolismo intermediário.

Existe uma analogia do que ocorre em condições de escassez de oxigênio: a re-oxidação do NADH gerado em excesso na glicólise, especificamente durante a etapa da oxidação do gliceraldeído 3-P a 3-fosfoglicerato, à NAD^+ , se faz às custas do acoplamento da reação de redução do piruvato à lactato¹⁰². A importância desta reação é que permite o desdobramento contínuo da glicose ao prover NAD^+ , em locais

críticos como o cérebro e músculos, às custas da formação de lactato, que se difunde livremente das células à circulação, da qual é removida pelo fígado¹³⁷.

Para garantir uma oxidação contínua do etanol pela ADH hepática é necessário que o NADH formado seja re-oxidado à NAD, um processo controlado pelas enzimas respiratórias mitocondriais⁴⁴. Assim, a taxa de oxidação do etanol pode ser controlada pelos níveis de NAD⁺.

2. O Estado Redox e Hiperlactemia e Hiperuricemia:-

A geração aumentada de NADH resulta, portanto, num desvio metabólico que determina aumento da produção de lactato a partir do piruvato (figura 5). Esta hiperlactemia não costuma, entretanto, ser tão intensa como a encontrada na acidose láctica. Contudo o álcool pode, por sua vez, exacerbar a hiperlactemia proveniente de outras causas, especialmente a dos diabéticos tratados com fenformin⁸⁷.

A hiperlactemia, por sua vez, tem efeitos clinicamente significativos sobre o metabolismo do ácido úrico, determinando diminuição de sua excreção urinária, e conseqüente acúmulo no sangue^{87,93} efeito aditivo ao aumento na produção de ácido úrico devido a cetose de jejum, tão comum entre os alcoólatras. A hiperuricemia, entretanto, é apenas cerca de 15% maior em grandes alcoólatras do que em abstêmios, motivo pelo qual o ácido úrico sérico é um indicador inespecífico e insensível do alcoolismo numa população não selecionada⁹⁹. Ocasionalmente, porém, pode ser uma pista para a detecção de uma etiologia alcoólica não suspeitada^{5,74,99}. O valor diagnóstico de uma concentração aumentada do ácido úrico no sangue, em relação a suspeita de alcoolismo, se eleva se também houver elevação da gama-glutamyl-transpeptidase

ou do VGM^{5,169}.

A hiperuricemia dos alcoólatras ainda admite outros mecanismos, como a delirium tremens- que pode influir no metabolismo do uratos, e as convulsões. Além disso, agentes hepatotóxicos se associam à aumento da degradação de nucleoproteínas hepáticas, aumentando a liberação de ácido úrico no sangue ⁴⁹.

3. Alterações no Metabolismo dos Lipídios:-

O aumento na fração NADH/NAD no meio intracelular determina aumento na concentração de alfa-glicerofosfato ⁸⁷, o que favorece o acúmulo de triglicerídios hepáticos, por sequestrar ácidos graxos ¹⁵⁰.

Normalmente os ácidos graxos são oxidados por beta-oxidação e no ciclo de Krebs mitocondrial que fornece os hidrogênios necessários para a cadeia de elétrons mitocondriais ⁸⁷. A síntese endógena de ácidos graxos se inicia a partir de hidrogênio e unidades contendo dois carbonos, ambos fornecidos principalmente pela glicose. Unidades ativadas contendo dois carbonos (acetil-CoA) são formadas na mitocôndria a partir do piruvato, em reação mediada pela piruvato-desidrogenase (figura 19)^{7,103}.

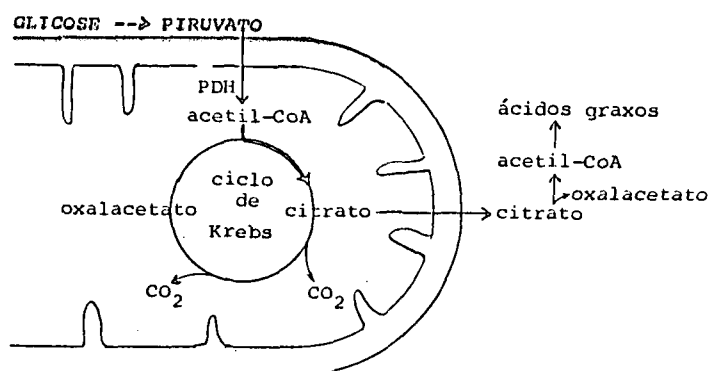


Figura 19 - O ciclo de Krebs e a síntese de ácidos graxos
PDH=piruvato-desidrogenase

Uma vez que a biossíntese dos ácidos graxos ocorre fora das mitocôndrias, as unidades contendo dois carbonos têm de ser transferidos para fora da mitocôndria, cuja membrana é relativamente impermeável. A principal via de transferência parece ser a condensação da acetil-CoA com o oxalacetato para formar o citrato. O citrato, então se difunde para o compartimento extra mitocondrial pela ação de um transportador de membrana, e, pela ação da ATP-citrato-liase, é reconvertido a acetil-CoA e oxaloacetato ^{7,137}. A acetil-CoA torna-se então disponível para a formação da malonil-CoA e para a síntese do palmitato (figura 20)¹⁰³.

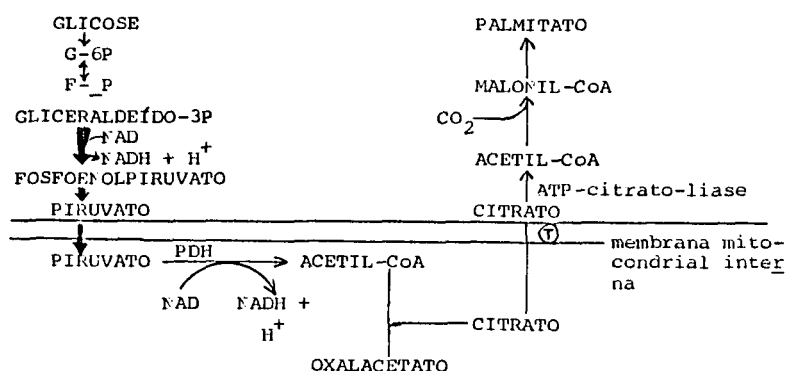


Figura 20- Biossíntese dos ácidos graxos.

T = Transportador

PDH = piruvato desidrogenase

No processo inverso, o da oxidação dos ácidos graxos e cetogênese, os ácidos graxos ativados devem ser transportados para dentro da mitocôndria através de um mecanismo específico envolvendo a carnitina ^{7,103}. A ativação dos ácidos graxos a acil-CoA ocorre nos microssomos e na membrana mitocondrial externa; a acil-CoA não penetraria

na mitocôndria se não houvesse carnitina disponível. Uma enzima, a carnitina-palmitil-transferase, existente na membrana da mitocôndria, permite a transferência dos grupos acila sob a forma de acil-carnitina às mitocôndrias, onde ganham acesso às enzimas de beta-oxidação de ácidos graxos (figura 21)¹³⁷.

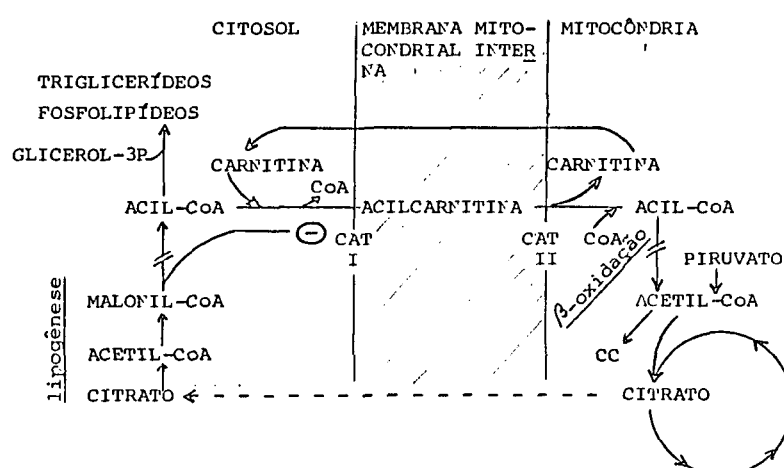


Figura 21- Transporte dos ácidos graxos à mitocôndria. A etapa limitante deste processo é a atividade do sistema transportador da carnitina e carnitina-aciltransferases (CAT) I e II. CAT = carnitina-acil-transferase; CC = corpos cetônicos.

A carnitina-acil-transferase I (CAT I) é inibida pela malonil-CoA, um intermediário na biossíntese dos ácidos graxos. Assim, a beta-oxidação mitocondrial dos ácidos graxos é controlada por 3 fatores: 1) a concentração de AGL gerada pela lipólise das reservas gordurosas. 2) a concentração citosólica de malonil-CoA, e 3) a disponibilidade de carnitina. Estes fatores por sua vez são controlados pela insulina. Um aumento na concentração de insulina previne a lipólise do tecido adipo-

so, diminui a disponibilidade da carnitina, e promove lipogênese a partir da acetil-CoA proveniente de glicólise, aumentando desta maneira os níveis de malonil-CoA e inibindo CAT I. O relacionamento regulador existente entre o intermediário da biossíntese de ácidos graxos, a malonil-CoA e a oxidação dos ácidos graxos garante que, durante circunstâncias de anabolismo (i.é. lipogênese) haja uma inibição concomitante do catabolismo (oxidação dos lipídios) ¹³⁷.

A acil-CoA, forma ativada do ácido graxo, então na mitocôndria, entra na via da beta-oxidação. (O termo beta-oxidação se refere às características de metabolização dos ácidos graxos, envolvendo a remoção de dois átomos de carbono, de cada vez, da extremidade carboxílica).

A acetil-CoA condensa com o oxalacetato, formando ácido cítrico, que pode ser transportado para fora da mitocôndria e reconvertido a ácido graxo, ou seguir a oxidação pelas enzimas do ciclo de Krebs.

Os ácidos graxos são, portanto, normalmente oxidados via beta-oxidação, com o ciclo de Krebs da mitocôndria servindo de doador de hidrogênio para a cadeia respiratória.

Entretanto, quando o etanol é oxidado, os equivalentes de hidrogênio (ou equivalentes redutores) gerados superam o ciclo de Krebs como fonte de hidrogênio e a atividade do ciclo se deprime ^{87,92}. Um dos locais mais importantes de interação do etanol no ciclo de Krebs é na oxidação do alfa-ceto-glutarato (figura 8). Além disso, as alterações do estado redox associadas com a oxidação do etanol diminuem as concentrações hepáticas de oxalacetato, cuja presença controla a atividade da citrato-sintetase ⁸⁷.

Devido a estes acontecimentos, a mitocôndria irá utilizar os equivalentes redutores originados pela oxidação do etanol, ao invés dos provenientes da oxidação dos ácidos graxos pelo ciclo de Krebs. Desta forma os ácidos graxos que normalmente representam a fonte mais importante de energia são suplantados pelo etanol, levando às consequências patológicas conhecidas.

Consequências Hepáticas da Alteração no Metabolismo dos Lipídios

A alteração referida anteriormente em relação aos ácidos graxos resulta na deposição no fígado de gordura dietética, quando disponível, ou de ácidos graxos provenientes da síntese endógena, na ausência de gordura dietética ^{87,91} e pode ser considerada uma das causas mais importantes do desenvolvimento da esteatose hepática alcoólica, um dos estágios da lesão hepática pelo álcool.

O acúmulo de gordura intrahepática é reação à exposição ao etanol bem documentada. Há três tipos de células no fígado que podem acumular gotículas intracelulares de gordura: 1) os lipócitos ou células de Ito, cuja função normal é o depósito de gordura, associando-se a vitamina A. Estas pequenas células aderem aos hepatócitos nos locais adjacentes ao alinhamento endotelial dos sinusóides hepáticos no espaço de Disse ¹¹⁴. 2) As células transicionais, possivelmente derivadas das células de Ito e 3) os hepatócitos.

Na esteatose hepática a maioria da gordura se acumula nos hepatócitos. Tal ocorre em condições como a desnutrição calórico-proteica, na perda rápida de peso após intensa obesidade e em alcoólatras. Na esteatose hepática da desnutrição quase nunca se observa fibrose que é comum na doença hepática alcoólica.

Em experiências com macacos observou-se que o consumo crônico de etanol reduzia pela metade o número de células de Ito, enquanto a outra metade se transformava em células transicionais, estas ricas em estruturas de síntese protéica e pobres em gordura. A fibrose perisinusoidal que se desenvolve com a lesão alcoólica, alteração morfológica responsável pela hipertensão portal, provavelmente resulta da formação de colágeno pelas células transicionais¹¹⁴.

Uma vez desenvolvida a esteatose hepática, o acúmulo de gordura não continua indefinidamente, apesar da ingestão de álcool⁷⁰. Tornou-se evidente que as alterações de redox induzidas pelo álcool representam um fator importante no desenvolvimento inicial da esteatose hepática alcoólica, porém a progressão além dessa fase deve ser atribuída a mecanismos outros que não a alteração do estado redox.

Dados experimentais obtidos tanto de voluntários como de animais¹⁶¹ indicam que a esteatose hepática alcoólica é uma complicação precoce e frequente, ocorrendo mesmo em indivíduos com consumo moderado de álcool. A elevada incidência de esteatose contrasta com a de apenas 10 a 25% de grandes alcoólatras que evoluem para cirrose¹²¹.

O interesse em se determinar se a esteatose constitui lesão pré-cirrótica é, portanto, enorme. A hepatite alcoólica, que cursa com necrose periférica do ácido e esclerose da vênula terminal, não deixa dúvidas quanto a sua evolução para cirrose. A incidência de cirrose chega a ser 9 vezes maior em alcoólatras que apresentam esteatose hepática e hepatite alcoólica do que nos alcoólatras que não apresentam esteatose¹⁴⁷.

No fígado esteatótico foi descrita a esclerose perivenular precoce que parece se constituir em precursor da cirrose. Esta le-

são, que ocorre mesmo na ausência de hepatite alcoólica, é encontrada em fígados de indivíduos que apresentam consumo muito intenso e prolongado de álcool ¹⁶¹.

Uma questão que de longa data continua causando polêmica no meio médico e nos centros de investigação é a participação da desnutrição na patogênese da doença hepática alcoólica. A interrelação entre alcoolismo e desnutrição foi trazida à tona pela primeira vez na década de 1930 em relação à pelagra alcoólica e polineurite alcoólica. Em 1949 Best defendeu a teoria da proteção do hepatócito pela colina alimentar (fator lipotrópico) ⁶ mas experiências subsequentes de Lieber e colaboradores ^{88,89,90} mostraram que os efeitos tóxicos do etanol perduram mesmo na presença de dietas adequadas ou enriquecidas em proteínas. Permanece hoje a importância da desnutrição secundária como interagente do processo de intoxicação pelo etanol no círculo vicioso determinado pelo próprio álcool como agente de desnutrição ¹.

O que está bem definido é que a incidência de cirrose pode ser estreitamente correlacionada com a duração e quantidade de consumo de álcool. Ocorre cirrose em 25 a 50% dos indivíduos que ingerem mais do que 160 gramas de álcool diariamente, durante 15 a 25 anos ¹²⁰.

A questão se o álcool é diretamente hepatotóxico ou se age indiretamente ao interferir na nutrição e processos metabólicos continua estimulando as investigações. Provavelmente ambos os mecanismos operam conjuntamente. A ingestão de elevadas quantidades de álcool interfere com o transporte intestinal e absorção e interfere no metabolismo dos lipídios, hidratos de carbono, proteínas e vitaminas ¹²¹, efeitos que podem ser alterados através de fatores dietéticos. A desnutrição pode ser proveniente dos efeitos aditivos das deficiências dietéticas e

interferência tóxica do etanol na absorção e utilização dos nutrientes essenciais ^{1,121}, o que, possivelmente, torna o fígado mais suscetível aos efeitos tóxicos do álcool ¹²⁰.

Permanecem sem resposta o grau e importância do envolvimento da dieta e a má absorção na progressão da hepatite alcoólica e as etapas cruciais que levam à cirrose ¹²⁰.

Além das alterações funcionais que são uma consequência direta do metabolismo do etanol, o abuso crônico do etanol determina alterações persistentes nas mitocôndrias. As importantes alterações estruturais nas mitocôndrias se acompanham de alterações funcionais correspondentes, e capacidade diminuída em oxidar ácidos graxos. Assim, a diminuição da oxidação dos ácidos graxos, quer devido à redução da atividade do ciclo de Krebs em consequência a um estado redox alterado da célula hepatocitária, quer secundária a alterações permanentes na estrutura das mitocôndrias, oferece explicação mais satisfatória para o depósito e acúmulo de gordura no fígado ⁸⁷.

Embora não se conheça exatamente o mecanismo, sabe-se que o álcool desencadeia um número de processos que determinam o acúmulo de triglicerídios no fígado (Figura 22) ⁶⁶.

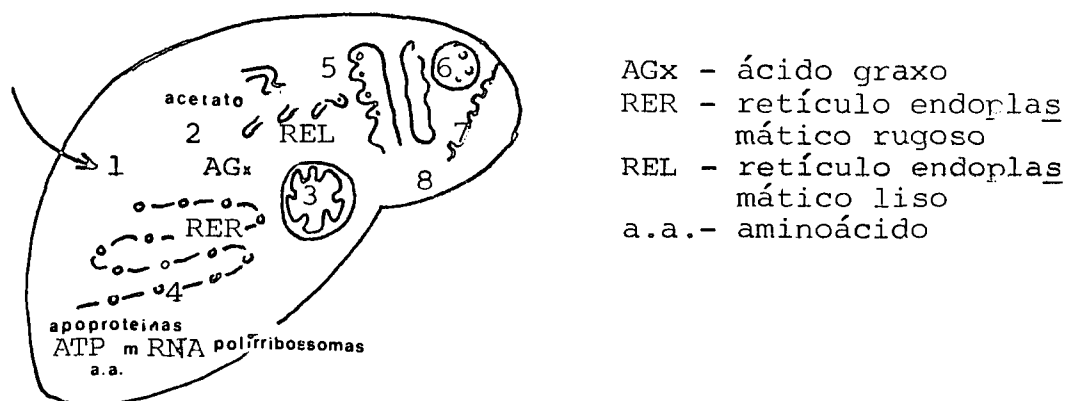


Figura 22 - Locais de possível atuação do etanol, envolvendo síntese hepática, transporte intracelular e secreção das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). Ver texto.

A revisão de vários trabalhos relacionados com o efeito do álcool no metabolismo dos lipídios demonstra resultados conflitantes, provavelmente porque os efeitos do álcool variam com a variedade de condições clínicas e experimentais. O estado nutricional do indivíduo, bem como a dose ingerida, constituem, além do sexo, variáveis importantes.

No homem o grau de esteatose parece se correlacionar com a gravidade da deficiência nutritiva ⁶⁶. Os pacientes com menor ingestão de proteínas são os que mais desenvolvem esteatose. Por outro lado, estudos prospectivos demonstram que voluntários, com fígados inicialmente normais, desenvolvem esteatose hepática quando ingerem de 150 a 200 gramas de álcool ao dia, durante 10 a 12 dias, independentemente do tipo de dieta.

O álcool atinge o influxo de ácidos graxos (etapa 1), a síntese (etapa 2) e oxidação dos ácidos graxos (etapa 3), a formação de triglicerídios e liberação das lipoproteínas do fígado (etapas 5 a 8) como mostra a **figura 22** ⁷⁰.

Etapa 1 - Mobilização dos ácidos graxos (AGx):-

A maioria dos ácidos graxos presentes nos triglicerídios hepáticos após a ingestão aguda de álcool são provenientes do sangue e, portanto, de origem extra-hepática. Sob condições de jejum, durante as fases agudas da intoxicação alcoólica, os AGx que chegam ao fígado provêm em sua maioria do tecido adiposo periférico, com mediação dos hormônios adrenocorticais e hipofisários ⁶⁶.

Assim, a mobilização dos AGx na intoxicação aguda pode representar uma resposta inespecífica ao estresse. Quando a mobilização dos AGx do tecido adiposo é bloqueada por adrenalectomia, hipofisectomia, cordotomia, ou agentes bloqueadores adrenérgicos, a quantidade de gordu-

ra que se acumula no fígado se torna muito reduzida⁶⁶.

Etapa 2 - Aumento da síntese hepática de ácido graxo:-

Embora tenha sido demonstrado que efetivamente ocorre um aumento na síntese hepática de AGx pela administração de álcool, este acréscimo não se relaciona com a gênese de esteatose hepática⁶⁶.

Etapa 3 - Diminuição da oxidação dos ácidos graxos:-

Considera-se o mecanismo mais importante no desenvolvimento da esteatose hepática alcoólica. A oxidação de todos os AGx está comprometida, contudo, observa-se maior alteração na oxidação do AGx de cadeia longa em relação aos de cadeia média, o que explica o maior acúmulo de AGx de cadeia longa no fígado^{66,94}.

O aldeído acético produzido durante o metabolismo do etanol aumenta os níveis de AGx livres e triglicerídios. Desta forma a produção aumentada de aldeído acético cria condições para a formação de um ciclo vicioso no qual a lesão mitocondrial é responsável pelo incremento ainda maior dos níveis de aldeído acético e da concentração de AGx livres.

Etapa 5 - Aumento da esterificação dos ácidos graxos a triglicerídios:-

Normalmente os AGx no fígado são prontamente esterificados a triglicerídios, além de conduzir à formação de fosfolipídios e ésteres do colesterol. Experiências com a administração aguda de álcool a ratos demonstraram alterações no sistema microsomal de esterificação havendo conversão quatro vezes maior de ¹⁴C-palmitato a triglicerídios⁶⁶. O aumento da esterificação dos AGx se associa a um nível hepático aumentado de alfa-glicerofosfato, substrato para a síntese de triglicerídios.

Etapa 8 - Diminuição da liberação ou secreção hepática de triglicerídios:-

As evidências sugerem que não ocorre nenhuma interferência na secreção de lipídios hepáticos, exceto quando a alcoolemia for muito elevada. Em concentrações alcoólicas maiores do que 250 mg/dl, caem os níveis plasmáticos de triglicerídios, o que se acompanha de um aumento no nível plasmático dos AGx livres ⁶⁶.

4. Alterações no metabolismo das proteínas e colágeno:-

O estado redox alterado da célula também pode afetar o metabolismo das proteínas. Neste aspecto, os estudos diferem em seus resultados, de acordo com as condições de sua realização, se in vivo ou in vitro. In vitro observa-se inibição da síntese de proteínas logo após a adição de etanol a vários preparados ⁸⁷, enquanto que a administração de etanol a ratos bem nutridos não se acompanhou de alteração na síntese total de proteínas hepáticas.

Haveria grande interesse em determinar as condições in vivo que simulam as alterações observadas nos preparados hepáticos isolados. A área perivenular do lóbulo hepático, ou zona 3 do ácino de Rappaport, (figura 23), normalmente um pouco mais hipóxica em relação às outras áreas ou zonas (principalmente a zona 1), pode representar uma destas áreas de toxicidade exagerada ⁶⁶. De fato, esta zona demonstra flagrante exagero nas alterações induzidas pelo estado redox alterado pelo etanol, suficiente para reduzir a síntese de proteínas.

Nem todas as proteínas tem a sua síntese diminuída, entretanto. A síntese dos constituintes proteicos do tecido fibroso - o colágeno - está, de fato, aumentada. O acúmulo de colágeno hepático

durante o desenvolvimento da lesão hepática alcoólica pode ocorrer, teóricamente, pelo aumento da síntese, pela diminuição da degradação ou ambos.

Os mecanismos de degradação do colágeno no fígado são complexos. Nas fases iniciais da lesão hepática alcoólica ocorre um aumento paradoxal da atividade da collagenase^{87,112}. Subseqüentemente a atividade da collagenase diminui, o que leva ao acúmulo do colágeno.

Por outro lado há aumento da síntese do colágeno devido ao consumo de álcool, mediado possivelmente pelo aumento na concentração tecidual de lactato, que neste sentido parece agir de duas formas: 1) níveis elevados de lactato se associam com aumento na atividade da peptidilprolina hidroxilase e 2) níveis elevados de lactato exercem inibição sobre a prolina oxidase⁸⁷.

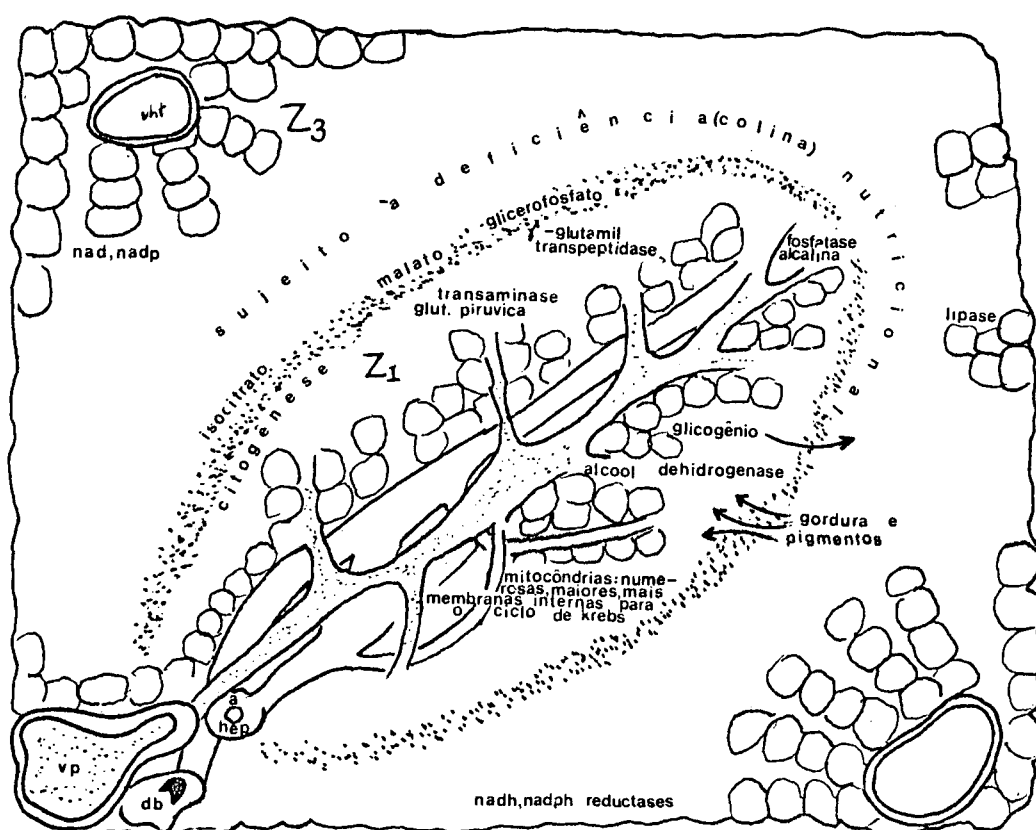


Figura 23 - Áreas metabólicas e seus padrões enzimáticos. vp, veia porta; vht, vênula hepática terminal; db, ductulo biliar; a. hep., arteríola hepática; Z1, área periportal; Z3 área perivenular e periacinar (simplificado de 66).

5. Alterações no metabolismo dos hidratos de carbono:-

a. Hipoglicemia alcoólica:-

Esta síndrome é manifestamente incomum, talvez pelo facto de ser necessária a ocorrência de uma combinação de eventos para que ocorra. Sua raridade pode se dever à utilização rotineira de glicose a 5% nos serviços de emergência - local onde geralmente se atendem estes casos - mesmo antes de se determinar a glicemia; outra possibilidade é que operem mecanismos endógenos protetores para prevenir a instalação desta síndrome potencialmente fatal⁸⁷.

Em voluntários sadios esta síndrome pode ser induzida pela ingestão oral ou intravenosa de álcool, após 36 a 72 horas de jejum⁴⁴ e em indivíduos alcoólatras, cuja ingestão alimentar se reduziu (ou vem sendo drasticamente reduzida) após 6 a 36 horas. Estes indivíduos geralmente são encontrados na via pública, comatosos, apresentando glicemias de até 40 mg/dl.

A hipoglicemia alcoólica ocorre primariamente devido a uma inibição da gliconeogênese, em consequência da alteração do estado redox do hepatócito, isto é, aumento da fração NADH/NAD^+ (figura 18). Este estado redox alterado parece suprimir a atividade da piruvato carboxilase, a primeira enzima da via gliconeogênica^{44,87,69} além de determinar uma diminuição na síntese de glicose a partir de precursores gliconeogênicos^{87,159} (figura 24)¹⁰².

Este efeito inibitório sobre a gliconeogênese desenvolve-se gradualmente, o que explica a queda relativamente lenta da glicemia e o início tardio dos sintomas de hipoglicemia após a ingestão alcoólica. A síndrome ocorre em sua plenitude após se haverem exaurido as

reservas hepáticas de glicogênio, o que ocorre após alguns dias sem ingestão de alimentos¹⁵⁹.

Nesta síndrome, a que é extremamente perigosa, a secreção plasmática de insulina é inibida e suas concentrações plasmáticas são baixas. Por outro lado, a secreção de glucagon é estimulada, porém é ineficaz para elevar a concentração sanguínea de glicose devido à ausência de reservas hepáticas de glicogênio⁹⁹.

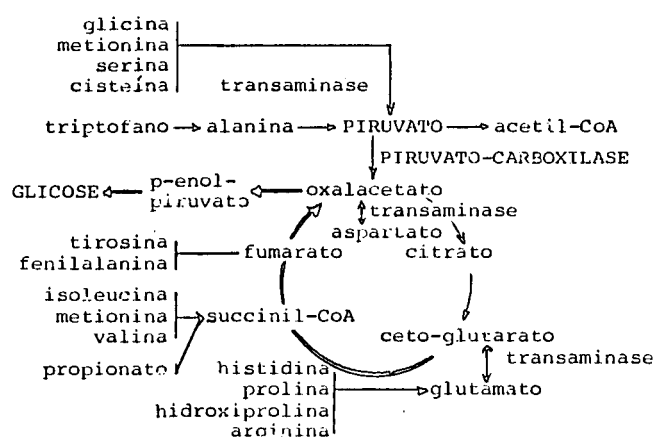


Figura 24 - Envolvimento do ciclo de Krebs com gliconeogênese e transaminação. As setas espessas indicam o percurso principal da gliconeogênese.

b. Cetoacidose alcoólica:-

Como a hipoglicemia alcoólica, a cetoacidose alcoólica apresenta-se com frequência relativamente incomum, possivelmente por ser subdiagnosticada, em virtude da instalação precoce na via intravenosa.

O contexto clínico é o de um alcoólatra crônico, que aumentou intensamente o consumo de álcool alguns dias antes da instalação do episódio. Classicamente o paciente inicia com sintomas abdominais relacionados à uma gastrite ou pancreatite alcoólica, levando a intensos vômitos e incapacidade de ingestão de alimentos, bem como do pró-

prio álcool. De fato, a maioria dos pacientes parou de beber 24 a 72 horas antes do início do episódio⁸⁷.

A fisiopatologia desta doença é razoavelmente bem conhecida. Os pacientes invariavelmente encontram-se em estado de inanição já há alguns dias ou semanas antes do início dos sintomas. Nestas condições é provável que o etanol suprima a cetogênese, um efeito relacionado ao estado de redox alterado da célula. Durante este período de inanição ocorrem alterações hormonais que culminam com aumento sério do cortisol, do hormônio de crescimento, do glucagon e, possivelmente, das catecolaminas^{69,87} (figura 1)¹⁶⁶, concomitantemente à queda dos níveis de insulina⁸⁵.

Não está perfeitamente esclarecido se estas alterações hormonais são apenas o resultado de inanição severa, ou se também refletem a ação direta do etanol. De qualquer forma, elas acabam levando a uma intensa elevação de ácidos graxos livres circulantes, à medida que as reservas de gordura são mobilizadas em resposta à inanição.

Nesta fase, em virtude de vômitos, dor abdominal, etc., geralmente cessa a ingestão de álcool. A queda da alcoolemia libera o bloqueio que havia sobre a cetogênese e a rápida conversão dos altos níveis de AGx livres, que inundam o fígado, leva a uma substancial produção de corpos cetônicos pelo órgão⁸⁷.

Nesta fase, outro fator contribui para o agravamento da situação: os baixos níveis de insulinemia contribuem para aumentar o grau de cetose, pois esse hormônio é necessário para a metabolização periférica dos corpos cetônicos.

O corpo cetônico que prevalece de modo intenso nestes pacientes é o ácido beta-hidroxibutírico. Isto se deve à intensa alteração no estado redox do hepatócito, com fração NADH/NAD^+ muito elevada,

provocando desequilíbrio entre as concentrações de beta-hidroxibutirato e acetoacetato.⁸⁷

B. Sistema de Oxidação Microssômico do Etanol (SOME) :-

Os sistemas de enzimas relacionados a biotransformação de drogas estão localizados principalmente no retículo endoplasmático liso do hepatócito. Fragmentos desta rede são isolados por centrifugação de homogeneizados hepáticos da fração geralmente denominada de microssomos. O retículo endoplasmático, que lembra um sistema de canais dentro da célula, também participa do transporte intracelular¹²⁵.

O sistema enzimático microssômico do fígado é notável. Ele não apenas participa da biotransformação de muitas drogas, mas também suas enzimas são passíveis de indução por muitas drogas e substâncias químicas encontradas na natureza. Tanto a suscetibilidade à indução como as diferenças individuais normais da atividade microssômica enzimática são determinadas geneticamente¹²⁵.

A evolução dos sistemas metabolizadores de drogas provavelmente se relaciona à exposição de vertebrados e invertebrados à alcalóides tóxicos em plantas que constituem os seus alimentos, representando, portanto, uma proteção contra as toxinas do meio ambiente.

A primeira indicação da interação do etanol com a fração microssômica do hepatócito surgiu da observação morfológica de um retículo endoplasmático liso proliferado em ratos alimentados com etanol⁸⁷. Esta observação levantou a possibilidade de que além de ser oxidado pela desidrogenase alcoólica no citosol, o etanol também possa ser metabolizado pelos microssomas⁶⁷.

Com o consumo crônico de etanol, o SOME aumenta significativamente de atividade⁸⁷, o que se associa a um aumento generali-

zados dos vários constituintes do retículo endoplasmático liso, como os fosfolipídios, citocromo P-450 e citocromo P-450 redutase⁸⁷.

Esta proliferação é adaptativa, uma vez que se associa à maior atividade das enzimas microssômicas envolvidas na produção de lipoproteínas, podendo assim contribuir para maior capacidade do fígado em secretar gordura no sangue na forma de lipoproteínas⁸⁷.

O aumento da atividade das enzimas microssômicas se associa à aceleração da taxa de metabolismo do etanol que ocorre no alcoolismo crônico e o incremento concomitante dos sistemas enzimáticos relacionados ao metabolismo de drogas explica a tolerância metabólica aumentada de uma variedade de drogas observada no alcoolismo⁸⁷.

Assim, após a administração crônica de etanol pode-se observar importante aumento na taxa de eliminação sanguínea de meprobamato, pentobarbital, aminopirina, tolbutamida, propranolol, rifampicina, warfarin e fenitoína. Esta tolerância metabólica também pode ser observada em alcoólatras em fase de abstenção, nos quais as meias-vidas dessas drogas se apresentam significativamente mais curtas do que em indivíduos não alcoólatras (até 50%).

Cerca de 20 a 25% do etanol ingerido por alcoólatras crônicos é metabolizado através do SOME. O saldo energético em termos de calorias é menor do que se verifica quando o etanol é metabolizado pela via da ADH¹⁶¹.

TOXICIDADE RELACIONADA À INDUÇÃO MICROSSÔMICA:-

O metabolismo acelerado do etanol determina a produção aumentada de aldeído acético com todas as consequências deste fato. O aumento da atividade microssômica se acompanha de necessidade aumentada

de oxigênio, o que agrava uma eventual hipóxia celular pré-existente. Outro aspecto de grande importância é que várias drogas se tornam hepatotóxicas somente após a ativação pelas enzimas microssômicas, como é o caso do tetracloreto de carbono, cuja hepatotoxicidade é aumentada significativamente após o consumo crônico de álcool ⁶⁶ e do paracetamol que quando ingerido para fins suicidas geralmente é feito com a ingestão de liberais quantidades de álcool.

É possível que uma série de drogas utilizadas correntemente, como a isoniazida, acetaminofen ^{87,132} e possivelmente carcinógenos se tornam mais hepatotóxicos devido ao mesmo processo.

A maioria das revisões concordam que não há dados convincentes que o álcool por si só seja um carcinógeno primário ²¹. Um mecanismo frequentemente citado é o possível papel do álcool como solubilizador de um carcinógeno verdadeiro do sangue, resíduo do tabaco, ou alguma substância química presente nas bebidas alcoólicas, permitindo que concentrações maiores do carcinógeno alcancem os órgãos alvos; neste sentido, o álcool seria um co-carcinógeno ²¹.

A ativação do aparelho microssômico hepático pelo etanol, como por exemplo o sistema do citocromo P-450, reconhecidamente pode ativar certos carcinógenos primários, como a nitrosopirrolidina e a dimetilnitrosamina ^{21,58}.

Um outro substrato dos microssomos é representado pelos micronutrientes como as vitaminas. A indução dos microssomos possivelmente acelera a degradação do ácido retinóico ⁸⁷. A diminuição dos níveis hepáticos de vitamina A, por sua vez, está relacionada com o desenvolvimento de lisossomos multivesiculares, lesões frequentemente observadas no fígado de pacientes alcoólatras ⁸⁴.

C. Sistema de Catalase:-

A catalase é uma hemoproteína contendo 4 grupos heme encontrada no sangue, principalmente no fígado, presumindo-se que a sua função seja a de destruir o peróxido de hidrogênio formado pela ação das desidrogenases. Os peroxissomos ou microcorpúsculos encontrados no fígado são ricos em desidrogenases e catalase, o que sugere uma adaptação biológica por ser vantagem reunir no mesmo local as enzimas que produzem H_2O_2 e a enzima que desdobra este composto (figura 25)¹⁰⁴.

Outras fontes de H_2O_2 são os sistemas de transporte de elétrons das mitocôndrias.

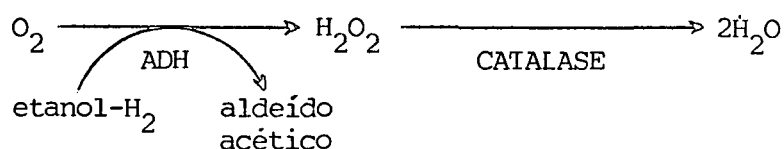


Figura 25 - Papel da catalase nas reações de oxidação do etanol.

Existe controvérsia se na realidade a ingestão crônica de etanol aumenta a atividade da catalase⁸⁷, uma questão provavelmente não relevante na taxa do metabolismo do etanol, porque o metabolismo peroxidativo do etanol no fígado seguramente é limitado pela taxa de formação de peróxido de hidrogênio ao invés da quantidade de catalase disponível⁸⁷. O consumo de etanol, contudo, aumenta a atividade da oxidase NADPH hepática, envolvida no SOME, e que participa na geração de H_2O_2 .

Estima-se que o SOME e o sistema da catalase juntos são responsáveis por aproximadamente 10 a 20% do metabolismo do etanol⁴⁴.

D. Aldeído Acético e Aldeidismo :-

O aldeído acético é o primeiro produto metabólico da oxidação do etanol, independentemente se esta se faz através da via da álcool desidrogenase, do sistema de oxidação microssômico ou através do sistema da catalase. O interesse por esta substância tem aumentado consideravelmente nos últimos anos por ter sido considerada como responsável pela maioria, se não todos efeitos tóxicos aos tecidos, em razão do abuso alcoólico crônico. A ela se atribuem também as desagradáveis sensações de indivíduos que pertencem a certos grupos raciais quando ingerem álcool ou outros que usam certas drogas ao mesmo tempo que consomem álcool^{46,61,99}.

O aldeído acético é um composto extremamente reativo, capaz de interferir in vitro, em concentrações muito baixas, com processos vitais como a síntese protéica e secreção de proteínas pelo hepatócito. Tal ação provavelmente se deve ao efeito exercido pelo aldeído acético sobre o sistema de microtúbulos de hepatócito; estes microtúbulos podem encontrar-se estreitados ou engrossados⁸⁷. As alterações microtubulares hepáticas se associam à diminuição da secreção de proteínas e sua conseqüente retenção no fígado⁴. A alteração nos microtúbulos também se associa com alteração no transporte hepático de lipoproteínas e a um engurgitamento do aparelho de Golgi⁸⁷.

Outro possível mecanismo de toxicidade de aldeído acético é representado pela sua interação com aminoácidos. A L-cisteína é um dos três aminoácidos que constituem a glutatião (GSH) hepático; a ligação de aldeído acético com a cisteína e/ou glutatião pode levar à depressão hepática do GSH^{140,150}. Além disso, pode haver depressão dos níveis de selênio, que é essencial para a atividade de GSH⁴³.

O GSH representa importante mecanismo de remoção de radicais tóxicos livres; sua diminuição, portanto, pode favorecer a peroxidação de membranas ⁸⁷, dano que é possivelmente aumentado pela geração adicional de radicais ativos a partir de um sistema microssômico altamente ativado e induzido pelo alcoolismo crônico. A via microssômica de oxidação do etanol, de fato, é capaz de gerar peróxidos lipídicos.

A suscetibilidade de desenvolver lesões hepáticas graves pelo abuso crônico de álcool pode, em parte, ser relacionado à depleção de GSH e ao início da peroxidação lipídica. Demanda aumentada de GSH pode determinar maior utilização da cisteína celular; a reposição da cisteína a partir da metionina traz consigo, como produto secundário, a geração aumentada de ácido alfa-amino-n-butírico (figura 26) ⁸⁶. Tal aminoácido tem sido dosado no plasma, sendo útil para documentar o sucesso no tratamento de alcoólatras, bem como para indicar recaídas em alcoólatras recuperados ¹³⁴.



Figura 26 - Ligação do aldeído ao glutatião hepático e geração de ácido amino-n-butírico (adaptado de 86).

Foi demonstrado no alcoolismo crônico significativa redução na capacidade mitocondrial em oxidar aldeído acético, fato relacionado à capacidade diminuída em reoxidar o NADH nas mitocôndrias ⁸⁷.

A capacidade diminuída da mitocôndria em oxidar o al-

aldeído acético, associado a taxas normais ou mesmo aumentadas de oxidação do etanol (e portanto de geração de aldeído acético), cria um desequilíbrio entre a produção e a remoção de aldeído acético, resultando no acúmulo que se observa no alcoolismo crônico.

Os níveis elevados de aldeído acético, explicam, por sua vez, as complicações relacionadas ao álcool ⁸⁷. De fato, numerosos efeitos neurotóxicos são atribuídos ao aldeído acético, inclusive o desenvolvimento da tolerância e dependência do álcool.

Este efeito pôde ser investigado em ratos tornados dependentes do álcool; foi possível, utilizando-se metodologia própria à pesquisa (ressonância paramagnética por elétrons ⁵⁹), detectar nesses ratos um estado alterado na ordem molecular das paredes das membranas celulares, induzido pela ingestão de álcool.

O aldeído acético também altera a síntese de proteína miocárdica ⁸⁷. Além disso, o aldeído acético interfere em várias vias mitocondriais de remoção de equivalentes redutores e inibe a fosforilação oxidativa, comprometendo a produção de ATP pela mitocôndria ^{86,99}. O aldeído acético também deprime a capacidade da mitocôndria hepática em oxidar os ácidos graxos, simulando, assim, os efeitos do etanol.

Outro efeito metabólico do etanol pode ainda ser devido a este metabólito; alcoólatras crônicos freqüentemente apresentam níveis baixos de piridoxal-5 - fosfato, a forma co-enzimática de vitamina B6; o aldeído acético parece aumentar a hidrólise enzimática desta co-enzima ⁸⁶.

O aldeído acético é removido principalmente através de sua oxidação a acetato, reação catalizada pela aldeído desidrogenase (ALDH), uma desidrogenase que também apresenta várias formas moleculares.

Existe uma síndrome, comum entre orientais e especialmente japoneses, caracterizada pela ocorrência de rubor facial que se desenvolve após a ingestão de álcool, e intenso mal estar, que costuma limitar a ingestão alcoólica nestes indivíduos ⁸⁶. Esta síndrome, que incide em torno de 50% dos orientais se deve ao acúmulo de aldeído acético determinado pela ausência de uma isoenzima da ALDH, a ALDH₁, uma enzima mitocondrial de K_m baixo ^{99,162}.

Podem ser identificados três estados clínicos relativos aos possíveis níveis sanguíneos de aldeído acético ¹⁶² : a) a condição normal, b) a síndrome aldeídica aguda, com concentrações extremamente elevadas de aldeído acético, e c) o aldehydismo crônico, com aumentos mais discretos do aldeído acético no sangue.

a) Na condição normal a faixa de aldeído acético no sangue é apenas detectável e depende da dose de álcool ingerida. Com ingestões de etanol de 0,25 a 0,75 g/Kg de peso já é possível detectar o aldeído acético além de seu limite mínimo detecção (cerca de 0,5 uM até 2 a 3 uM).

b) Síndrome aldeídica aguda: nestas circunstâncias os níveis de aldeído acético no sangue chegam a ser 10 vezes mais elevados do que o normal; este fenômeno se observa em orientais que carecem da ALDH mitocondrial de K_m baixo ¹⁶² ou após o tratamento com inibidores da ALDH como o dissulfiram ¹⁶². A ocorrência de rubor facial intenso, taquicardia, hipotensão, cefaléia, náuseas e vômitos, fraqueza muscular e sonolência depende dos níveis de aldeído acético. Estes sintomas são francamente desagradáveis e provavelmente impedem a ingestão de álcool.

c) aldehydismo crônico: estes indivíduos apresentam ní-

veis apenas discretamente elevados de aldeído acético, em torno de 2 a 5 vezes acima do normal^{77,162}. Estes níveis resultam de padrões de isoenzimas específicas da ADH e ALDH e/ou indução do SOME, ocasionando discreto aumento na produção de aldeído acético combinado à uma taxa de remoção discretamente inferior. Níveis teciduais aumentados de aldeído acético podem predispor a efeitos citotóxicos intracelulares mais profundos. Neste sentido é de grande interesse a presença em alta frequência da ADH atípica em pacientes com doença hepática alcoólica¹⁶².

Na doença hepática alcoólica, a mitocôndria sofre lesões severas, com o que se criam condições para o estabelecimento de um ciclo vicioso: a mitocôndria alterada ocasiona uma oxidação deficiente do aldeído acético, que vai se acumulando no interior do hepatócito; os níveis aumentados de aldeído acético deprimem mais ainda as funções subcelulares da célula, como a própria atividade da ALDH^{27,133,162}.

Dados recentes revelam que uma fração significativa da oxidação do aldeído acético está localizado no citoplasma e não exclusivamente na mitocôndria. Estes resultados sugerem que a toxicidade do aldeído acético não se baseia na lesão específica à mitocôndria¹⁶². Uma comparação entre as aldeído desidrogenases intramitocondriais e citosólicas revela que ambas apresentam a mesma K_m para o aldeído acético, porém a enzima citosólica também pode utilizar o NADP como cofator, além de ser mais suscetível ao dissulfiram.

A atividade da ALDH citosólica está reduzida em pacientes com doença hepática alcoólica^{73,119}. Foi sugerido que esta redução na atividade da ALDH citosólica é irreversível, em contraste com a redução na atividade da ADH¹⁶², fato que ainda não foi confirmado.

Estudos com microscopia eletrônica demonstram importan-

tes alterações morfológicas nas mitocôndrias hepáticas de alcoólatras⁸⁷. incluindo tumefação de cristas. Estas alterações estruturais se associam à redução na oxidação dos ácidos graxos e do próprio aldeído acético e redução da capacidade respiratória das mitocôndrias⁸⁷.

À microscopia eletrônica as mitocôndrias estão bem aumentadas de tamanho e apresentam variações de forma. São comuns as formas gigantes que podem ser observadas até na microscopia óptica^{24,66}. O acúmulo de gordura e aumento das mitocôndrias estão entre as primeiras alterações observadas em voluntários que receberam etanol como substituto isocalórico dos hidratos de carbono. As alterações morfológicas das mitocôndrias se relacionam à produção deficitária de energia, participando da gênese da insuficiência hepática e responsável por alguns casos de morte súbita⁷⁷.

IV. TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

IV. TÉNICAS DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL:-

1. Técnicas Antropométricas:-

Entre um número quase ilimitado de medições corporais possíveis, deve-se escolher aquelas de execução mais fácil e rápida, que são reproduzíveis e que fornecem o maior número possível de informações sobre o problema nutrológico particular que se está investigando.

As medições mais correntes têm por objetivo determinar:

- a. A massa corporal, expressa pelo peso.
- b. As dimensões lineares, especialmente a altura.
- c. A composição corporal e reservas de calorias e proteínas, estimadas pelos principais tecidos moles superficiais, a gordura subcutânea e a massa muscular.

A. PESO:-

O peso é a determinação antropométrica mais frequente; sua utilidade potencial não é apenas apreciada pelo investigador, médico ou sanitarista, porém, também pelos pais, mesmo pelos menos cultos, pois representa uma valiosa fonte de educação sanitária.

Nas regiões subdesenvolvidas, a determinação antropométrica fundamental é a pesagem; a deficiência ponderal em todos os grupos etários e o atraso de crescimento nas crianças são os melhores índices da prevalência de desnutrição calórico-protéica (DCP) ⁷².

Ao avaliar-se o significado das medições ponderais, deve-se levar em conta a constituição física, as proporções de gordura, do músculo e dos ossos, devendo-se registrar a presença de peso patológico, como, por exemplo, devido à esplenomegalia. Por conseguinte, a pesagem deve ser combinada com outras medidas adequadas e com o exame clínico.

A avaliação do peso nas investigações coletivas realizadas na maioria dos países subdesenvolvidos tem por objetivo determinar o grau de insuficiência ponderal, resultantes principalmente dos níveis de DCP existentes nestes países.

Na determinação do peso corporal contribuem principalmente os músculos, a gordura, os ossos e os órgãos internos. Somam-se circunstâncias patológicas, o edema, a ascite, o aumento global de um órgão e inclusive a carga de helmintos, como na ascaridíase maciça.

Os pesos inferiores às normas devem ser interpretados à luz desses componentes e só podem ser analisados de modo crítico quando se pratica uma estimativa simultânea de algum dos tecidos em locais selecionados, especialmente a gordura subcutânea e a massa muscular.

No paciente hospitalizado devem ser registrados, no momento da admissão hospitalar, o peso e a altura identificando-se assim risco nutricional inicial. Subseqüentemente registra-se a alteração da curva ponderal durante o curso da hospitalização. Os valores obtidos deverão ser comparados com gráficos referenciais para peso e altura (figura 27)¹⁶³.

A determinação do peso é um dos indicadores mais úteis e convenientes do estado nutricional. No paciente hospitalizado a perda de peso que não se deve à líquidos representa um sinal de alerta, pois muitas vezes reflete a utilização das proteínas do organismo, como os músculos e tecidos dos órgãos como combustível metabólico, em situação de restrição severa da alimentação. É o caso do paciente mantido em solução intravenosa de glicose a 5 ou 10%, em condição de hipercatabolismo¹⁶³.

Por outro lado, a preservação do peso pode falsamente

sugerir a manutenção de estado nutricional adequado, quando o edema, manifestação freqüente da DCP possa vir a substituir a gordura e a massa muscular¹⁶³.

A redução ponderal que representa 80% do padrão ideal para determinada altura, no paciente não edemaciado, constitui uma DCP leve; a que representa 70 a 79% indica geralmente uma DCP moderada. Menos de 70% do padrão ideal geralmente representa uma DCP severa¹²⁹.

Embora a determinação do peso seja a medição antropométrica mais freqüente e habitual, é uma medida composta sujeita a várias influências. Perde em sensibilidade, como medida de avaliação do estado nutricional, para outras determinações antropométricas, como a espessura da prega cutânea tricipital, a circunferência da musculatura do braço, ou os níveis séricos de proteínas⁸.

Parece que o peso é essencialmente útil como indicador do estado nutricional quando a massa corporal total sem gordura ("lean body mass") está reduzida⁸.

Quando a depleção protéica é leve há uma inconstância na variação do peso, não se observando correspondência necessária com os níveis plasmáticos de proteínas¹⁷⁰ isto pode se dever, entretanto, à inexistência de dados relativos ao peso antes do início da doença. Finalmente, pacientes obesos podem perder peso sem qualquer depleção de proteínas¹⁷⁰.

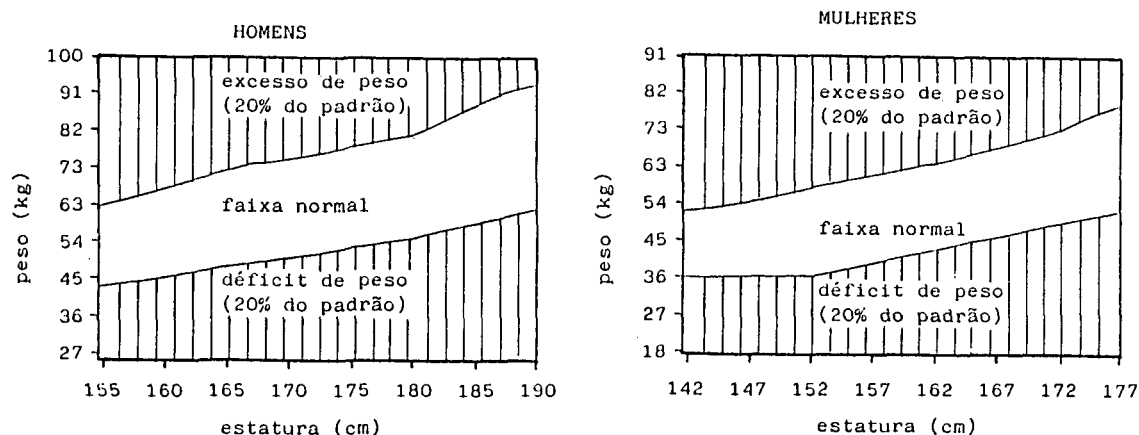


Figura 27 - Gráficos de referência para peso e altura.

Técnica:-

As balanças a serem utilizadas em investigações antropométricas devem ser resistentes, fáceis de transportar e com exatidão dentro dos limites necessários, por exemplo de 0,1 kg. Além disso, devem ser frequentemente taradas com pesos conhecidos.

As balanças mais utilizadas são as recomendadas pela UNICEF, para crianças de pequena idade, cujo limite superior é de 16 kg, com acréscimos de 100g, ou as balanças de plataforma para crianças maiores e adultos (figura 28)⁷².

A pesagem não deverá ser realizada após uma refeição principal. O indivíduo deverá se postar no centro da plataforma, sem to-

car ou se apoiar em qualquer objeto, descalço e com vestuário mínimo.
O vestuário deve ser pesado e descontado no final.



Figura 28 - Balança de plataforma para peso e altura.

Normas de referência:-

Os resultados obtidos devem ser comparados com tabelas referentes à comunidade, quando existentes, ou com tabelas ou normas gerais de referência, levando-se sempre em conta o caráter arbitrário destas.

B. DIMENSÕES LINEARES:-

Há dois tipos de dimensões lineares de utilização mais corrente:

1. Altura.
2. Perímetros.

1. Altura:-

A altura ou estatura de um indivíduo representa a soma-tória de quatro componentes mensurados: as pernas, a pelve, a coluna e o crânio. À antropometria nutrológica interessa apenas a estatura total.

Técnica:-

Para adultos e crianças maiores pode-se utilizar uma escala ou vareta graduada, afixada à parede ou adaptada à própria balança utilizada para a pesagem (figura 28).

O indivíduo se posiciona sobre a plataforma da balança, com os pés descalços e paralelos e os calcanhares, nádegas, ombros e crânio encostando no plano vertical. A cabeça deve se encontrar comodamente posicionada, de modo que a borda inferior da órbita se situe no mesmo plano horizontal que o conduto auditivo externo. Os braços deverão pender ao lado do corpo de maneira natural. A barra superior deverá ser abaixada suavemente, até fazer contato com o vértice da cabeça.

A resolução da escala deverá ser de 5mm.

Normas de referência:-

Os valores obtidos deverão ser comparados com os valores locais, quando existentes, ou com as normas gerais de referência (figura 27).

2. Perímetros:-

A determinação dos perímetros encontra na faixa pediátrica sua principal indicação, em termos de antropologia nutricional. A relação entre perímetro cefálico e perímetro torácico pode ser útil para o diagnóstico da DCP na primeira infância (tabela 2).

O perímetro cefálico também pode servir de guia para a determinação aproximada da idade ⁷².

Tabela 2 - Perímetro cefálico e torácico nos 5 primeiros anos de vida.

IDADE (meses)	P. CEFÁLICO (cm)	P. TORÁCICO (cm)
nascimento	35,0	35,0
3	40,4	40,0
6	43,4	44,0
12	46,0	47,0
18	47,4	48,0
24	49,0	50,0
36	50,0	52,0
48	50,5	53,0
60	50,8	55,0

de "Growth and development of children", 4ª ed., Watson, E.H. e Lowrey, G.H. (Apud ⁷²).

a. PERÍMETRO CEFÁLICO:-

Técnica:-

Preferencialmente deve-se realizar as medições com trena de metal, por ser flexível e inextensível com o uso (figura 29) ⁷².



Figura 29 - Medição do perímetro cefálico com trena.

Mede-se a circunferência máxima colocando a trena com firmeza em torno dos ossos frontais, imediatamente por cima da borda supra-orbitária e posteriormente sobre a proeminência occipital máxima.

A resolução deverá ser aproximadamente 1 mm.

b. PERÍMETRO TORÁCICO:-

Esta medida encontra sua principal aplicação prática no 2º ou 3º ano de vida. Na idade de 6 meses, a circunferência da cabeça e do tórax são aproximadamente iguais (**tabela 2**). Entre os seis meses e cinco anos de vida uma relação entre perímetro torácico e cefálico menor do que a unidade pode representar atraso no desenvolvimento, ou desaparecimento da musculatura ou gordura subcutânea da parede torácica, podendo servir como uma indicadora da DCP da 1ª infância.

Técnica:-

A medição deve ser realizada com trena estreita, flexível e inextensível, aplicada à altura dos mamilos e de preferência no meio da inspiração.

A resolução deve ser aproximadamente 1 mm (figura 30).



Figura 30 - Medição do perímetro torácico.

C. TECIDOS MOLES:-

O cérebro, o coração, os rins e outros órgãos internos formam em conjunto considerável parte do peso corporal. Entretanto, às suas expensas o peso corporal se altera relativamente pouco na desnutrição. Dos tecidos moles, os músculos e a gordura subcutânea são os que mais variam com a deficiência de proteínas e calorias.

Aplicando a antropometria tissular sobre estes dois tecidos, pode-se avaliar o estado nutricional de um indivíduo.

1. Gordura Subcutânea:-

Os estudos sobre a composição do corpo, incluindo a avaliação da quantidade e distribuição da gordura subcutânea podem ser praticados através de vários métodos, entre os quais cabe citar:

- Análise física e química (análise total em autópsia).
- Ultra-sonografia .
- Densimetria (por deslocamento da água em um densímetro ou pesagem dentro da água) .
- Absorção de gases lipossolúveis .
- Antropometria radiológica (com exposição para tecidos moles).

Enquanto todas estas técnicas mencionadas ⁷² são utilizadas em centros de investigação aperfeiçoados, somente a antropometria física é factível em pesquisas de campo e no paciente hospitalizado.

Admite-se que as correlações entre as medições praticadas pelo calibrador, os achados radiológicos e as determinações diretas durante as operações cirúrgicas são satisfatórias.

Material:-

O calibrador de prega cutânea ideal deverá ter uma superfície de contato ou de pinçamento determinada (20 a 40 mm^2), permitindo uma precisão de $0,1\text{mm}$ e exercer pressão constante de 10g/mm em todos os intervalos de espessura das pregas cutâneas. Na prática, os três instrumentos mais utilizados atualmente são o calibrador Harpenden

o calibrador USAMRNL ("United States Medical Research Nutrition Laboratory", Chicago, Ill) e o calibrador Lange (figura 31).

A agulha do calibrador deverá ser zerada antes de cada jornada de trabalho.

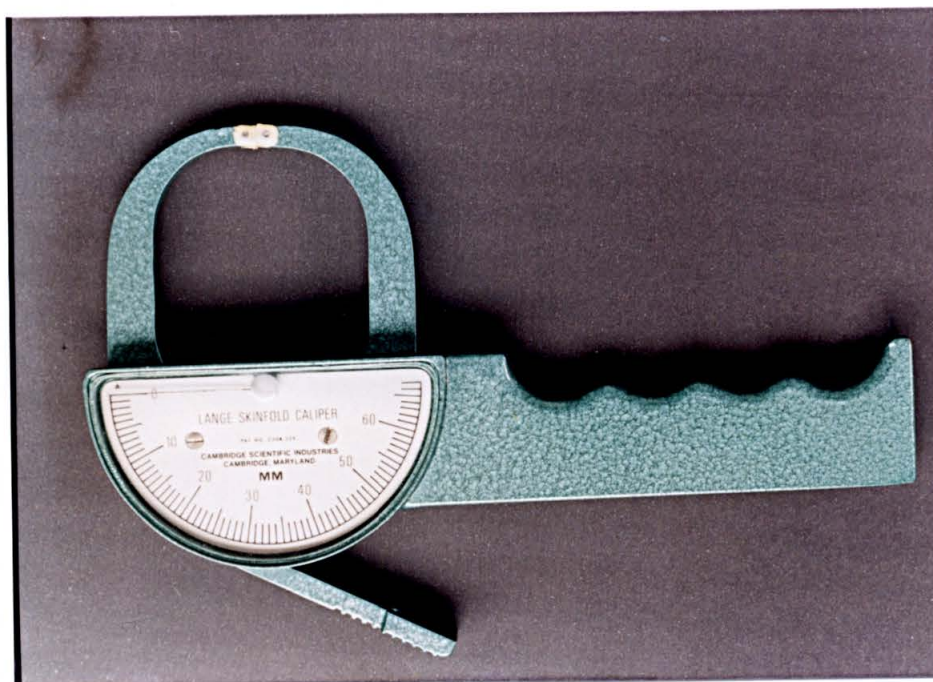


Figura 31 - Calibrador Lange para determinação da espessura de pregas cutâneas.

Escolha do local:-

As pregas cutâneas medidas constam de uma capa dupla formada de pele e gordura subcutânea. Os locais mais apropriados de pinçamento dependem da finalidade do estudo, da idade do sujeito examinado e da precisão com que se atinge cada local.

Embora se recomende que todas as medições sejam efetuadas do lado esquerdo do corpo (Faulkner, 1968)⁷², a análise estatís-

tica de medições antropométricas entre braço direito e esquerdo demonstrou que, com apenas duas exceções, não havia diferenças interbraçais para a espessura da prega cutânea tricipital (PCT), da circunferência do braço (CB) e da circunferência da musculatura do braço (CMB) para os subgrupos estudados e pareados segundo sexo, dominância da mão ou participação de atividades envolvendo a mão direita ²⁶. As duas exceções observadas foram que a PCT do braço direito era em média 1,7mm maior do que a esquerda em sinistros e que em indivíduos regularmente envolvidos em atividades ou esportes que continuamente fazem utilizar o braço direito, a média da CB à direita era 3 mm maior do que a CB à esquerda.

De modo geral, portanto, as medidas em qualquer membro superior parecem adequadas para a avaliação nutricional na prática clínica ²⁶.

De acordo com a finalidade do estudo pode vir a ser necessária a determinação da gordura total do organismo, analisando-se vários locais como o tríceps, o abdome, a região subescapular e a subcostal (figura 32).

Entretanto, as variações para mais ou menos dos depósitos de gordura subcutânea não são uniformes nos vários locais do organismo, donde advém a necessidade de se eleger aquele que é mais facilmente acessível, e que possa fornecer uma indicação aproximada das reservas de calorías. Neste sentido, tanto na avaliação da escassez do tecido gorduroso como na situação oposta, de obesidade, a prega cutânea de acesso mais prático em qualquer grupo de idade é a prega cutânea tricipital.



Figura 32 - Determinação da prega cutânea subescapular.

Técnica:-

Com o indicador e o polegar da mão esquerda, qualquer que seja o local escolhido, pinça-se longitudinalmente, com firmeza uma prega cutânea, sem incluir o músculo subjacente. Aplica-se em seguida o calibrador, aproximadamente 1 cm abaixo dos dedos à uma profundidade semelhante à da prega, que é mantida suavemente tracionada durante toda a operação. Devem ser efetuadas três medições consecutivas, calculando-se a média simples dos resultados.

Possíveis dificuldades na precisão dos resultados poderão ser devidos ao aumento da compressibilidade da pele em presença de edema manifesto ou subclínico ou também porque a gordura subcutânea em crianças tende a ser mais mole do que em adultos.

A técnica requer certa prática e exige repetição supervisionada para que se obtenham resultados seguros e reproduzíveis.

a. Prega Cutânea Tricipital:-

Deve ser escolhido cuidadosamente o local na face posterior do braço, no centro da distância entre o vértice da apófise do acrômio e o olécrano, porque a espessura da gordura não é uniforme nessa região (figura 33).

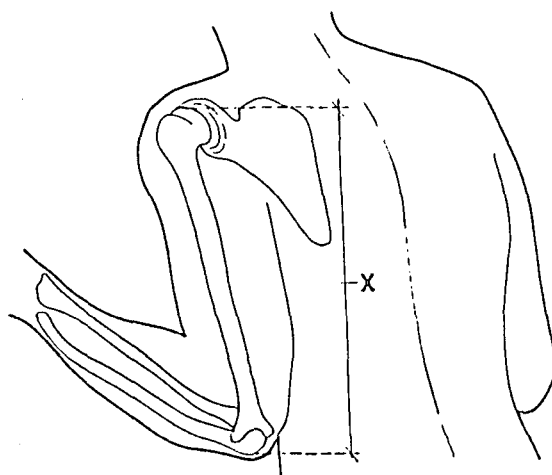


Figura 33 - Determinação do ponto médio do braço (metade da distância entre o acrômio e o olécrano).

A medição é então efetuada com o braço pendendo de modo relaxado (figura 34) ^{14,72}.



Figura 34 - Medição da espessura da prega cutânea tricipital.

b. Prega Cutânea Subescapular:-

Mede-se a prega cutânea subescapular imediatamente abaixo e por fora do ângulo da escápula esquerda. A direção da prega deve formar um ângulo de 45° com a coluna vertebral na linha natural de desprendimento da pele. É um local de medição secundário para os adultos (figura 32).

Normas de referência:-

São necessárias tabelas separadas para os diferentes grupos etários e sexos, devido à considerável variação na distribuição da gordura conforme estas variáveis.

As pregas cutâneas são sistematicamente maiores no sexo feminino, desde o nascimento até a idade adulta. Por outro lado, as pregas cutâneas das extremidades, incluindo a tricipital, podem oferecer falsos resultados se a pele e a gordura subcutânea são estirados por hipertrofia e proeminência dos músculos subjacentes.

É muito difícil estabelecer com certeza normas apropriadas a comunidade de regiões tropicais subdesenvolvidas. Na inexistência destes dados, os resultados obtidos deverão ser comparados com os da literatura, na forma de normas de referência (figura 35).

A espessura da PCT é um bom indicador das reservas gordurosas do organismo, uma vez que aproximadamente 50% do tecido adiposo se localiza na área subcutânea. Além de serem facilmente determinadas, estas medidas evitam a confusão gerada pelas dramáticas alterações do peso que ocorrem com a movimentação dos líquidos¹⁶³.

A PCT é um local conveniente e é considerado representativo da gordura de todo o organismo.

Outras localizações, como a região subescapular, abdominal, nádegas, região inguinal, também podem ser utilizadas para avaliar perdas ou ganhos de gordura no curso da hospitalização. As pernas e áreas pendentes não são consideradas áreas adequadas para a avaliação, devido ao possível acúmulo de edema¹⁶³.

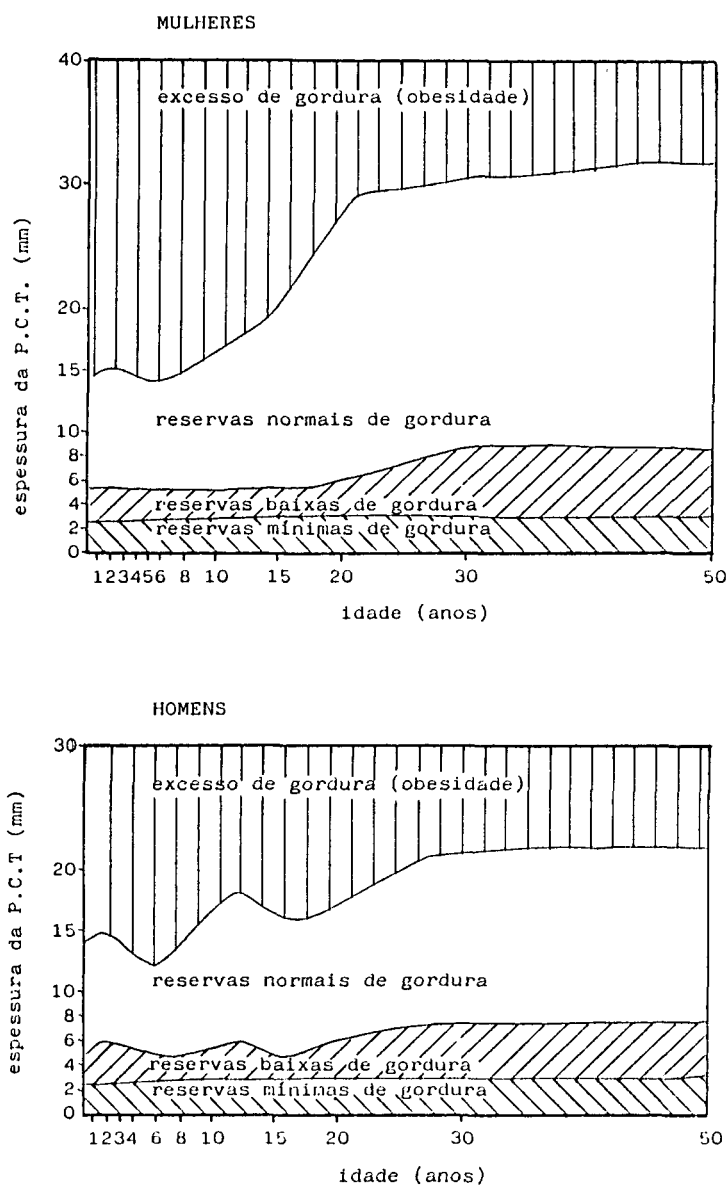


Figura 35 - Gráficos de referência para a espessura da prega cutânea tri-capital (163)

2. MÚSCULOS: -

O hipodesenvolvimento ou a atrofia muscular são traços cardinais em todas as formas de desnutrição calórico-protéica, especialmente na primeira infância. Em crianças maiores e adultos a massa muscular varia também com os exercícios e com o uso preferencial de certos grupos musculares.

A massa muscular pode ser avaliada através de várias técnicas (Standard, Wills e Waterlow, 1959, Apud ⁷²) seja:

Total:

- análise corporal (na autópsia);
- potássio radioativo corporal (como medida da massa celular da qual o músculo é o principal constituinte);
- análise química da urina (para investigar produtos do catabolismo muscular, por exemplo, a excreção da creatinina).

localizada:

- radiologia dos tecidos moles (pernas, braços);
- antropometria física.

Para efeitos práticos, com exceção da determinação da excreção da creatinina, o único método aplicável em pesquisas de campo é a antropometria física direta de uma extremidade.

Técnica:-

Na prática podem ser empregadas duas partes do corpo: a região média da panturrilha e a do braço, que são aproximadamente circulares e muito musculares.

A região do braço é mais utilizada por vários motivos, entre os quais a facilidade de acesso, mesmo em crianças pequenas e principalmente, porque a porção superior do braço dificilmente apresenta edemas. Este fato se torna importante em situações como no "kwashiokor" em que existe intensa atrofia muscular.

Mede-se a circunferência ou perímetro do braço com uma aproximação de 1mm, mediante o uso de trena de metal ou de fibra de vidro aplicada suavemente, porém com firmeza, evitando-se depressão

do tegumento e a compressão dos tecidos moles.

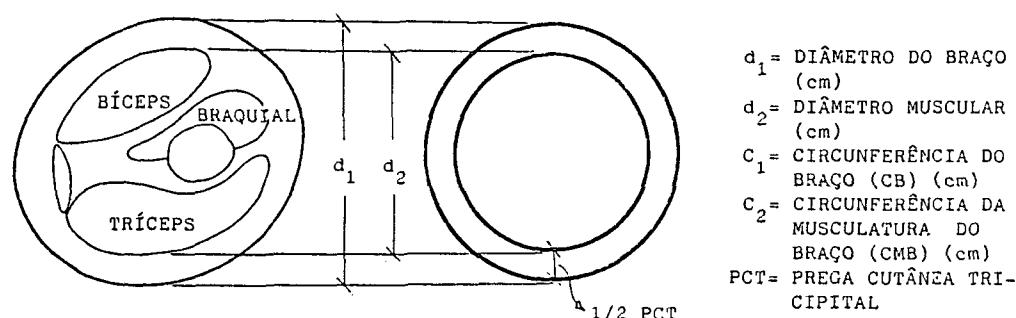
A medição é executada no mesmo ponto médio do braço que se utiliza para a determinação da PCT (figura 36).



Figura 36 - Determinação da circunferência do braço.

Pelo fato da forma aproximada do braço se constituir de um cilindro de músculos com um pequeno núcleo central de osso, pode-se calcular a circunferência da musculatura do braço a partir da deter-

minação de duas medidas: a circunferência externa do braço e a espessura da camada adiposa (prega cutânea do tríceps). Esta medida linear assim obtida, foi considerada por muitos anos uma das mais sensíveis na detecção de graus de comprometimento calórico-protéico. De fato, a circunferência da musculatura do braço se correlaciona satisfatoriamente com as manifestações mais gerais de DCP, além de ser facilmente determinada (figura 37)¹²⁹.



$$C_1 = CB = \pi d_1$$

$$C_2 = CMB = \pi d_2$$

$$PCT = d_1 - d_2 \quad \underline{d_2 = d_1 - PCT}$$

$$C_2 = \pi d_2$$

$$C_2 = \pi (d_1 - PCT)$$

$$C_2 = \pi d_1 - \pi PCT \quad \underline{C_2 = C_1 - \pi PCT}$$

ou seja;

$$CMB = CB - \pi PCT$$

Figura 37 - Determinação antropométrica da circunferência da musculatura do braço (129).

Os valores obtidos deverão ser comparados com gráficos de referência para a circunferência da musculatura do braço (figura 38).

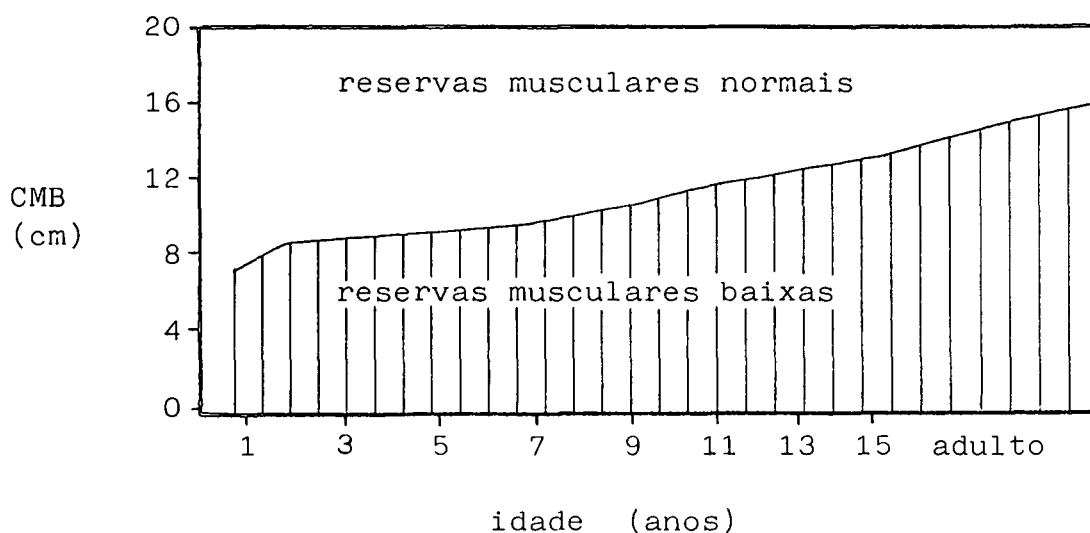


Figura 38 - Gráfico de referência para a circunferências da musculatura do braço.

D - ÁREAS:-

As avaliações do estado nutricional, especificamente das reservas de proteínas, a partir da determinação das dimensões musculares, como a circunferência da musculatura do braço, se fazem habitualmente através da comparação dos resultados de uma população padrão ou de referência. O padrão, entretanto, como se frisou anteriormente, nem sempre corresponde à realidade local, tratando-se na maioria das vezes, de valores estandardizados para outros povos, em outros locais do planeta e em épocas diferentes.

Há claramente uma necessidade premente para o desenvolvimento de modalidades mais precisas de estimativas das dimensões musculares.

Além disso, a fórmula que fornece a circunferência da musculatura do braço, $CMB = CB - \sqrt{PCT}$, representa a expressão linear de um tecido tridimensional, que em teoria deveria ser expresso em termos de peso ou volume.

Face a tais considerações foram desenvolvidas fórmulas matemáticas que fornecem as áreas dos vários compartimentos do braço a saber, a área do braço (AB), área da musculatura do braço (AMB), e área adiposa do braço (AAB), cujas expressões matemáticas são descritas no quadro 3¹²⁹.

Convém lembrar que, apesar da evolução do conhecimento a respeito das técnicas de avaliação antropométrica, os nossos referenciais continuam, em grande parte, sendo representados por dados obtidos no exterior^{16,48,53,55} cujas limitações são bem conhecidas, pelo fato de poderem variar em função da raça e nível sócio-econômico.

Na literatura nacional a respeito deste assunto pode-se observar a ocorrência de valores significativamente diferentes para várias medidas. Na investigação de Pinotti e colaboradores⁴⁸ envolvendo trabalhadores sadios da região centro-sul do país, constatou-se que a PCT dos homens e a CB e CMB das mulheres eram sempre inferiores aos valores da literatura internacional (tabela 3); tais diferenças se tornam mais evidentes quando se comparam as áreas. A diferença entre os próprios autores internacionais a respeito das áreas torna mais difícil a interpretação dos valores obtidos a nível nacional.

$$AB = \frac{\pi}{4} d_1^2 \quad d_1 = \frac{CB}{\pi} \quad AB = \frac{CB^2}{4\pi}$$

$$AMB = \frac{\pi}{4} d_2^2 \quad d_2 = \frac{CMB}{\pi}$$

$$CMB = CB - \pi PCT \quad AMB = \frac{(CB - \pi PCT)^2}{4\pi}$$

$$AAB = AB - AMB$$

Quadro 3 - Fórmulas para a determinação das áreas do membro superior.

Tabela 3 - Padrões antropométricos brasileiros comparados a padrões internacionais (adaptado de Pinotti e colaboradores) (48).

MEDIDA	HOMENS	PADRÃO	ERRO %	MULHERES	PADRÃO	ERRO %
PCT (mm)	11	12,5	12	16,3	16,5	5
CB (cm)	28,5	29,3	5	26,1	28,5	8,4
CMB (cm)	25,0	25,3	5	20,1	23,2	13,4

ÁREAS DO MEMBRO SUPERIOR EM RELAÇÃO A PADRÕES INTERNACIONAIS

MEDIDA	HOMENS	MULHERES	A	ERRO %	B	ERRO %
AB (mm ²)	6467	5424	6837	5,4	8282	21,9
AMB (mm ²)	4996	3511	6467	13,6	6681	18,8
AAB (mm ²)	1471	1913	5127	5	6490	23,0
			4330	18,9	3783	7,2
			1707	13,8	1792	17,9
			2137	10,5	2898	34,0

A, calculado de Blackburn¹⁶ ; B, Frisancho⁵³.

E - NOVAS TÉCNICAS ANTROPOMÉTRICAS:-

As medições antropométricas padronizadas habitualmente fornecem a distribuição do peso ou as determinações da composição do organismo como a espessura da prega cutânea tricipital e área da muscula-

tura do braço em função da idade, sexo e altura. Entretanto, uma vez que o peso e a composição do organismo variam não apenas com a idade, sexo e altura, mas também com a envergadura do corpo, uma avaliação apropriada da variabilidade individual do estado nutricional antropométrico deveria incluir a determinação da envergadura⁵⁴.

Por mais de três décadas tem-se proposto a determinação da envergadura como um padrão de referência para o peso, com base na idéia de que uma pessoa com uma envergadura maior apresenta massa corporal sem gordura maior e, conseqüentemente, maior peso⁵⁷.

Além da altura, sexo e idade, os fatores que influenciam o peso são, a largura do organismo, a espessura dos ossos, a musculatura e o comprimento do tronco em relação à altura. A envergadura representa a somatória destes fatores; entretanto, a determinação da envergadura sempre se cercou de complexidade que a inviabilizou como determinação antropométrica rotineira.

Os trabalhos recentes envolvendo antropometria física vêm equacionando tal dificuldade através da abordagem da espessura do cotovelo⁵⁶ e da espessura da caixa torácica⁵⁷ como determinantes da envergadura.

1. Espessura do cotovelo:-

Para se determinar a espessura do cotovelo, o braço direito é estendido para a frente, perpendicularmente à face anterior do corpo, o antebraço é fletido em ângulo de 90 graus, o punho e os dedos são estendidos de maneira que os dedos apontem para cima e a face dorsal do punho esteja voltada para o examinador, colocado à frente do paciente. A maior espessura da articulação é então determinada com um ca-

librador ajustável ao longo do eixo do braço⁵⁶. Tal instrumento calibrador pode ser um micrômetro ajustado à articulação do cotovelo conforme descrito acima.

Resultados:-

A base da utilização da espessura do cotovelo como determinante da envergadura do corpo reside no fato de que esta determinação é menos influenciada pelo grau de adiposidade do que outras dimensões antropométricas, além de medir a espessura esquelética^{54,56}.

Baseando-se em dados específicos para sexo e raça, podem ser estabelecidos três categorias de envergadura, de acordo com a espessura do cotovelo: pequena, média e grande, como se demonstra na tabela 4⁵⁶.

A utilização da determinação da espessura do cotovelo além de ser facilmente obtida e altamente reproduzível, permite ao investigador uma classificação rápida do indivíduo de acordo com a sua envergadura. Além disso, a espessura do cotovelo, como indicador da envergadura, fornece um valor quantificável, não subjetivo e não influenciado drasticamente pela idade ou adiposidade⁵⁶.

Tabela 4

ENVERGADURA DO CORPO DETERMINADA ATRAVÉS DA ESPESSURA DO COTOVELO(cm), ESPECÍFICA PARA IDADE, SEXO E RAÇA PARA BRANCOS E NEGROS ADULTOS AMERICANOS, DURANTE O PERÍODO DE 1971 a 1974.												
RAÇA	B R A N C O						N E G R O					
ENVERGADURA	Pequena		Média		Grande		Pequena		Média		Grande	
SEXO	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
18 - 25	≤ 6,7	≤ 5,7	> 6,7 < 7,5	> 5,7 < 6,4	≥ 7,5	≥ 6,4	≤ 6,7	≤ 5,8	> 6,7 < 7,6	> 5,8 < 6,6	≥ 7,6	≥ 6,6
25 - 35	≤ 6,7	≤ 5,8	> 6,7 < 7,5	> 5,8 < 6,5	≥ 7,5	≥ 6,5	≤ 6,9	≤ 5,8	> 6,8 < 7,6	> 5,8 < 6,7	≥ 7,6	≥ 6,7
35 - 45	≤ 6,9	≤ 5,9	> 6,9 < 7,6	> 5,9 < 6,6	≥ 7,6	≥ 6,6	≤ 6,7	≤ 6,0	> 6,7 < 7,7	> 6,0 < 7,0	≥ 7,7	≥ 7,0
45 - 55	≤ 6,9	≤ 5,9	> 6,9 < 7,7	> 5,9 < 6,8	≥ 7,7	≥ 6,8	≤ 6,9	≤ 6,1	> 6,9 < 7,9	> 6,1 < 7,1	≥ 7,9	≥ 7,1
55 - 65	≤ 6,9	≤ 6,0	> 6,9 < 7,7	> 6,0 < 6,9	≥ 7,7	≥ 6,9	≤ 6,9	≤ 6,1	> 6,9 < 7,9	> 6,1 < 7,2	≥ 7,9	≥ 7,2
65 - 75	≤ 6,9	≤ 6,0	> 6,9 < 7,7	> 6,0 < 7,0	≥ 7,7	≥ 6,9	≤ 6,9	≤ 6,1	> 6,9 < 7,8	> 6,1 < 7,0	≥ 7,8	≥ 7,0

2. Espessura da caixa torácica:-

A determinação da espessura da caixa torácica é realizada através das análises dos filmes radiográficos de 70mm. Esta determinação se baseia na relação entre a espessura da caixa torácica e o peso ⁵⁷.

A análise desta determinação, como indicador da envergadura, demonstrou que se trata de medida efetivamente independente da adiposidade, como convém às medições desta natureza. Além disso apresenta correlação com a mortalidade de origem cardiovascular, ao julgar pelos dados com seguimento de 16 anos, que demonstram um risco aumentado para os indivíduos com uma espessura grande da caixa torácica (Índice cardio-torácico aumentado) ⁵⁷.

Entretanto, a utilização desta medida está sujeita a várias restrições, inclusive de ordem técnica e tecnológica, seja a própria definição do melhor nível para a determinação da medida, se ao nível da 5ª, da 9ª ou da 10ª costela. Outra dificuldade surge quando se examinam indivíduos com caixas torácicas muito grandes que excedem as dimensões do filme.

2. PROVAS BIOQUÍMICAS NA AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL:-

Nas pesquisas de campo para avaliação do estado nutricional, as provas bioquímicas de importância prática limitam-se a exames de sangue e de urina ⁷².

Muitas são as provas bioquímicas utilizáveis a esta finalidade e para a detecção de desnutrição. Esta ampla variedade encontra-se entretanto, limitada nos países subdesenvolvidos por vários motivos, inclusive pela necessidade de se obter amostras uma única vez e

não a intervalos fixos e pela dificuldade de se realizarem provas de sobrecarga, devido à escassez de laboratórios e de recursos, assim como pela ausência de pessoal qualificado.

Como todas as provas utilizadas em pesquisa de campo, os critérios ideais que deveriam ser preenchidos pelas provas destinadas a avaliar o estado de nutrição incluem: facilidade de obtenção (amostras de sangue por punção digital, amostra isolada de urina, se possível, obtida ao acaso), estabilidade durante o transporte (de preferência sem precisar de refrigeração), insensibilidade a uma refeição recente ou à carga de água e capacidade de facultar informações que já não tenham sido obtidas por técnicas bioquímicas de forma a servirem a uma avaliação objetiva ou funcionarem como procedimento de detecção.

Para cada investigação deveriam ser escolhidas as provas bioquímicas mais apropriadas. A série de provas escolhidas pode incluir a totalidade, uma parte, ou apenas algumas das provas incluídas na primeira categoria do **quadro 4**.

Como em todos os métodos de avaliação, o significado nutrológico dos resultados das provas bioquímicas realizadas numa comunidade tem que se correlacionar com as demais determinações clínicas, antropométricas, dietéticas e ecológicas.

<u>Carência alimentar</u>	<u>Primeira categoria</u>	<u>Segunda categoria</u>
1. Proteínas	Prova de desequilíbrio de aminoácidos. Prova de excreção da hidroxiprolina (A) Albumina sérica Creatinina urinária na unidade de tempo (T)	Frações protéicas do soro determinadas por eletroforese.
2. Vitamina A	Vit. A sérica Caroteno sérico	
3. Vitamina D	Fosfatase alcalina sérica (em crianças pequenas)	Fósforo inorgânico no soro
4. Ácido ascórbico	Ácido ascórbico no soro	Ácido ascórbico em leucócitos. Ácido ascórbico na urina. Prova de sobrecarga.
5. Tiamina	Tiamina urinária (A)	Prova de sobrecarga Piruvato sangüíneo. Lactato sangüíneo. Transcetolase em hemácias hemolizadas.
6. Riboflavina	Riboflavina urinária (A)	Riboflavina em hemácias. Prova de sobrecarga.
7. Niacina	N-metilnicotinamida urinária (A)	Prova de sobrecarga. Piridona urinária (n-metil-2-piridona-5-carbonamida).
8. Ferro	Hemoglobina Hematócrito	Ferro sérico. % de saturação da transferrina.
9. Ácido fólico Vitamina B ₁₂	Hemoglobina Lâmina de sangue periférico.	Folato sérico (L. casei). Vit. B ₁₂ sérica (E.gracilis)
10. Iodo		Iodo urinário (A). Provas de função da tireóide.

Quadro 4 - Provas bioquímicas aplicáveis nas investigações sobre nutrição
Adaptado do informe do Comitê de Experts da OMS sobre Avaliação Médica do Estado de Nutrição (1963).
A, uma amostra apenas de urina, de preferência em jejum.
T, amostra de urina colhida em intervalo especificado.

INTERPRETAÇÃO DAS PROVAS BIOQUÍMICAS:-

A interpretação dos resultados varia com o conhecimento do metabolismo particular de cada nutriente e, especialmente, de seu acúmulo no organismo, das possibilidades de síntese e das formas de excreção.

Uma investigação bioquímica pode trazer informações sobre o aporte de nutrientes ao organismo, indicado pela concentração destes em determinado tecido ou fluido, geralmente o soro. A concentração de um nutriente num líquido orgânico pode diminuir devido a uma deficiência dietética, absorção defeituosa, alteração de transporte (como a que se observa quando há diminuição das proteínas plasmáticas da DCP), aproveitamento anormal ou uma combinação destes fatores.

Deve-se também levar em conta a possibilidade de hemoconcentração secundária à desidratação e hemodiluição nas mulheres grávidas.

Ainda que a determinação das concentrações dos nutrientes possa ser útil para sugerir a possibilidade de que existe desnutrição, não indica a presença nem define o grau de enfermidade nutrológica.

Existem certas provas bioquímicas que acusam alterações metabólicas secundárias à desnutrição dos tecidos, devida à concentração insuficiente dos nutrientes indispensáveis, geralmente durante tempos prolongados. A detecção destas alterações metabólicas facilita a avaliação do estado nutricional e, muitas vezes, indica com mais segurança o estado carencial do que a simples diminuição na concentração dos nutrientes indispensáveis aos tecidos.

Além da interpretação relacionada com o significado

bioquímico, as concentrações dos nutrientes no organismo tem de ser comparadas com as normas de referências adequadas para idade e sexo. Estas se estabelecem a partir de resultados correspondentes às variações normais nos grupos sadios e bem alimentados e dos resultados obtidos em pacientes que apresentam sinais clínicos evidentes do tipo de desnutrição em questão.

O que ocorre, entretanto, é que muitas vezes se desconhecem os valores normais, especialmente em crianças, tendo-se que expressar os resultados em relação aos disponíveis, mesmo que pertencentes a grupo etário não apropriado.

Provas específicas:-

Embora seja difícil encontrar uma prova bioquímica que determine a presença de um nutriente específico, pode-se considerar que algumas provas possuem certo grau de especificidade ou, pelo menos, certo valor presuntivo.

Os critérios nutricionais de triagem variam de uma instituição para outra. As provas bioquímicas de interesse para a avaliação nutricional inicial e passíveis de serem realizadas na maioria dos laboratórios, são as seguintes:

- a. Proteínas séricas;
- b. Provas que avaliam a resposta imune;
- c. Índice creatinina-altura.

A. PROTEÍNAS SÉRICAS:-

Das proteínas séricas a albumina é a mais frequentemente determinada. Se houver disponibilidade também poderão ser úteis as determinações da transferrina, das proteínas que se ligam ao retinol e da pré-albumina ¹⁴.

1. Albumina:-

A albumina é a proteína sintetizada em maior quantidade pelo fígado. Suas funções mais importantes no soro são a regulação da pressão oncótica e ligação e transporte de certos hormônios, ácidos graxos, bilirrubina, metais e produtos tóxicos ⁶⁸. O organismo contém aproximadamente 5g de albumina por kg de peso e cerca de 40% desta proteína encontra-se circulando. A produção diária é de 120 a 220 mg/ kg de peso ⁶⁸ e a meia vida sérica de 17 a 20 dias. Após sua síntese e processamento ter sido completado, a albumina é transportada através de vesículas do retículo endoplasmático liso à superfície do hepatócito e secretada no sinusóide hepático através de mecanismo desconhecido

Embora ocorra diminuição das proteínas plasmáticas, especialmente da albumina, na DCP, aceita-se que a capacidade do organismo em sintetizar albumina é mantida durante certo tempo ⁷² não sendo, portanto, para alguns investigadores, uma determinação adequada para detectar casos benignos ou marginais de desnutrição (Waterlow, apud ⁷²).

Estudos mais recentes, entretanto, associados à avaliação da resposta imune em indivíduos mal nutridos resgatam a importância prognóstica e diagnóstica da albumina sérica, em vários estágios da DCP ¹⁴.

Os padrões locais variam; porém um nível sérico de albumina inferior a 3g/dl se associa a alterações protéicas e hormonais significativas (**figura 1**), coincidindo com o início de outras altera-

ções, características da desnutrição, como anergia e o edema ¹⁶⁶. À medida que a depleção se acentua, aumenta a morbidade e mortalidade conforme pode-se observar no quadro 5 ¹⁴.

Vários estudos demonstram que a albumina sérica reflete acuradamente as reservas orgânicas de proteínas e que sua síntese pelo fígado é indicador sensível da ingestão de proteínas na dieta ^{36,81}.

	10%	25%	50%	75%	90%
ANERGIA	5,2	4,2	5,0	2,2	1,2
SEPTICEMIA	4,3	4,2	3,2	2,2	1,9
MORTE	4,9	4,0	3,2	2,3	1,5

Quadro 5 - Probabilidade de anergia, septicemia e morte em relação às concentrações de albumina. Uma albuminemia de 2,1 g/dl, por exemplo, se associa a uma probabilidade estimada superior a 75% de que venha a ocorrer anergia, septicemia ou morte durante a hospitalização.

A interação entre desnutrição, hipoalbuminemia e função imunológica é conhecida há tempos e é possível ser quantificada. Com a diminuição dos níveis séricos da albumina ocorre depressão linfocitária, anergia, resposta diminuída de anticorpos à estimulação e diminuição da transformação linfocitária a mitógenos ^{15,81}.

2. Transferrina Sérica:-

A transferrina é uma beta-globulina, responsável pelo transporte de ferro ao plasma, representando 4,3 a 5,7% das proteínas totais no soro. Em valores absolutos as cifras normais estão compreendi-

das entre 200 a 320 mg/100 ml, porém costuma-se expressar a transferri-
nemia de modo indireto, em mcg de ferro que é capaz de transportar:
normalmente de 280 a 400 mcg ("total iron binding capacity", TIBC)³.

A meia-vida da transferrina é de 6 a 8 dias, o que, em
termos de indicador de estado protéico visceral, e portanto de desnutri-
ção, pode ser considerado uma vantagem em relação a albumina, pois pelo
fato de se equilibrar mais rapidamente seria um indicador mais sensível
da capacidade secretória de proteínas viscerais^{15,76}. Isto seria van-
tajoso quando se pretendesse fazer determinações seriadas. A transferri-
na sérica poderá ser determinada conhecendo-se a capacidade de ligação
total ao ferro (CT), utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{TRANSFERRINA SÉRICA} = (0,8 \text{ CT}) - 43$$

Esta fórmula decorre de uma relação matemática entre o
nível de transferrina e CT calculados através de análise de regressão.
Quando uma instituição utilizar a transferrina sérica como índice nutri-
cional deve derivar a sua própria fórmula através de análise de regres-
são ou determinar os níveis de transferrina sérica através de técnicas
de radioimunodifusão¹⁴³.

A fórmula do texto foi a primeira, das várias existen-
tes, a ser descrita, e persiste sendo a mais utilizada.

A favor da albumina como indicador de desnutrição es-
tá a sua boa correlação com as alterações na CMB¹⁵, corroborando a
observação de que o efeito primário da falta de proteínas é a depleção

do tecido muscular. Há, portanto, confiabilidade na determinação da albumina como indicador da atividade protéica visceral, além da vantagem do baixo custo de sua determinação.

A classificação da desnutrição de acordo com a avaliação dos níveis de albumina e da transferrina sérica é demonstrado no quadro 6.

	ALBUMINA SÉRICA (g/dl)	TRANSFERRINA SÉRICA (mg/dl)
LEVE	3,0 - 3,5	150 - 175
MODERADA	2,1 - 3,0	100 - 150
SEVERA	menor do que 2,1	menor que 100

Quadro 6 - Avaliação sérica das proteínas e desnutrição.

É importante que não se administre albumina para se corrigir a hipoalbuminemia da desnutrição. A albumina baixa não está envolvida diretamente na patogênese da DCP, porém indica meramente uma deficiência no aporte primário de proteínas ou que a utilização dos nutrientes não é adequada para a síntese de proteínas.

Observa-se hipoalbuminemia em outras condições, também, além da DCP. Em circunstâncias como cirurgias, infecções, traumatismos, ocorre aumento proporcional na albumina extravascular em decorrência de edema da ferida operatória, diminuição do retorno venoso, retenção de sódio ou a combinação destes fatores ¹⁴, concorrendo para que o nível de albumina caia, independentemente do estado nutricional.

Também podem ser observados níveis baixos de albumina na síndrome nefrótica, na enteropatia perdedora de proteínas, em doenças hepáticas e na insuficiência cardíaca congestiva.

Idealmente, portanto, a albumina sérica deveria ser determinada antes da cirurgia ou 10 dias pós-operatóriamente, para servir de indicadora de desnutrição. Seu valor, como medida significativa de depleção de proteínas é confirmado pela elevada correlação que apresenta com a circunferência do braço⁸.

B. AValiação da Resposta Imune: -

A relação entre a DCP e competência imunológica é altamente complexa, dependente de muitos fatores e está longe de constituir uma questão fechada. Os efeitos da desnutrição sobre a imunocompetência não estão bem esclarecidos⁸¹.

A interação entre infecção e desnutrição pode ser considerada cíclica, no sentido de que uma condição pode exacerbar a outra. Esta interdependência gira em torno da questão central representada pela resposta imunitária adequada do hospedeiro.

As infecções ocorrem de modo mais frequente e com maior gravidade em indivíduos malnutridos. Muitas das funções integradas e atividades do sistema imune, como a fagocitose, a síntese de anticorpos a citólise mediada por células, a bacteriólise mediada por complemento, dependem da síntese de proteínas¹⁴.

Quanto à imunidade humoral, mediada por imunoglobulinas, as alterações observadas não estão bem esclarecidas; a resposta primária mediada pelas imunoglobulinas parece estar mais comprometida do que as respostas secundárias ou anamnéticas⁸². Quando crianças desnutri-

das são imunizadas a resposta específica de anticorpo IgM ao antígeno primário é fraca nos primeiros dias que se seguem⁸¹.

Em recém-nascidos de mães desnutridas, que sofreram infecções intermitentes, o nível de IgM no cordão umbilical é maior¹⁰⁰.

Em crianças com "**kwashiorkor**" têm sido encontrados com regularidade níveis elevados de imunoglobulinas, que se procura justificar como resposta às frequentes infecções. Outros trabalhos têm focado os níveis consistentemente elevados de IgA em crianças desnutridas¹⁰⁰.

Os efeitos da DCP sobre o sistema de complemento não são bem conhecidos. Há evidências de que a concentração sérica das proteínas do sistema de complemento estão bastante reduzidas durante a DCP¹⁴⁵.

Embora a evidência existente sugere que estes níveis séricos reduzidos das proteínas do complemento se associe provavelmente a alteração na síntese, não é possível excluir a possibilidade adicional de um consumo aumentado em alguns indivíduos¹⁴⁵, uma vez que grande número de pacientes desnutridos apresenta infecção associada. O comprometimento da função do complemento é consistente com a observação clínica que indivíduos severamente desnutridos são excepcionalmente suscetíveis a infecções e septicemias por gram negativos. Tanto a via clássica de ativação do sistema de complemento, como a via alternada participam da menor resistência antibacteriana demonstrada em indivíduos desnutridos^{82,145}.

A função de fagocitose exercida pelos leucócitos polimorfonucleares parece que está deprimida na DCP. Os polimorfonucleares de pacientes malnutridos exibem atividade glicolítica diminuída e baixa estimulação da atividade do desvio da hexose-monofosfato. A depressão da glicólise pode resultar em fagocitose deficiente e a baixa ati-

vidade do desvio da hexose-monofosfato implica em oferta reduzida de H_2O_2 , com conseqüente comprometimento da atividade bacteriana^{82,136}.

A depressão da imunidade mediada por células, definitivamente se relaciona com aumento na morbidade e mortalidade por doenças infecciosas na DCP⁸¹, e tem sido observada em pacientes clínicos, porém, especialmente em pacientes cirúrgicos que se tornaram anérgicos¹⁵.

A proteção contra o sarampo parece ser mediada primariamente por mecanismos imunocelulares, sendo que a erupção cutânea é considerada manifestação da imunidade mediada por células; quando esta não ocorre, pode haver o desenvolvimento de pneumonia por células gigantes. Crianças com DCP e sarampo exibem altas taxas de mortalidade e morbidade, freqüentemente não apresentam erupção e cursam com pneumonia de células gigantes, observações que sugerem depressão da imunidade celular na DCP¹⁰⁰.

De fato, pode-se observar à histopatologia, involução do timo e depleção paracortical dos linfonodos de pacientes portadores de DCP. Convém lembrar que o timo é importante regulador das reações de sensibilidade retardada.

Pelo fato dos mecanismos de defesa do hospedeiro muitas vezes representarem fatores determinantes em situações clínicas diversas, é necessário avaliar-se a competência imunológica dos pacientes que apresentam graus moderados de DCP⁸¹.

As técnicas bioquímicas que quantificam a competência imunológica podem avaliar a gravidade clínica e funcional da desnutrição. A imunidade pode ser avaliada através do estudo quantitativo dos linfócitos e através da resposta cutânea à injeção intradérmica de antígenos.

1. Linfócitos:-

A contagem do número absoluto de linfócitos tem sido utilizada para auxiliar na determinação do estado imunitário. Na desnutrição hipoalbuminêmica tem sido registradas contagens diminuídas de linfócitos totais ^{9,14,15}. Neste sentido, geralmente preocupam contagens inferiores a 1000 linfócitos/ml; uma contagem inferior a 800 células/cc é considerada indicativa de desnutrição severa.

Devido às suas altas prioridades metabólicas, a função imunológica dos linfócitos ou células acessórias pode ser o primeiro sistema metabólico a responder ao suporte nutricional ¹⁴. Podem ser observados aumentos nas contagens sequenciais de linfócitos à medida que melhora o estado nutricional dos pacientes e, ao contrário, uma diminuição naqueles que não evoluem bem, em que eventualmente ocorre o óbito ¹⁵.

Existe, entretanto, grande dificuldade em se definir precisamente os limites inferiores e superiores da contagem de linfócitos no sangue periférico. Em recente revisão sobre o assunto, que incluiu estudos sobre os valores normais para a população de Curitiba, pode-se observar discrepância dos valores na literatura; os limites inferiores variaram desde 799 células/uL a 1500 células/uL, enquanto os limites superiores de 3307 células/uL a 4500 células/uL ⁹⁸.

2. Testes cutâneos de hipersensibilidade retardada:-

Os testes cutâneos utilizados para a avaliação da imunidade celular utilizam antígenos comuns, como Candida albicans, estreptocinase-estreptodornase, antígeno da caxumba e a injeção intradérmica de dinitroclorobenzeno (DNCB). Estes antígenos geralmente são inoculados, intradérmicamente, em pequenas quantidades, em determinadas áreas

do antebraço; o diâmetro da endureção resultante, se houver, será medido em 24 a 48 horas. Para a descrição da intensidade da resposta cutânea pode-se utilizar a seguintes classificação (quadro 7) ¹⁴⁶:

Fraco (+)	eritema 10mm, ou mais, sem endureção, ou endureção 5-9mm.
Moderada (++)	endureção de 10 a 20mm
Forte (+++)	endureção de 21 a 40mm
Muito forte (++++)	endureção maior que 40mm

Quadro 7 - Classificação dos testes cutâneos segundo sua intensidade ¹⁴⁶.

Um indivíduo normal, imunocompetente, exibe positividade a dois ou mais destes antígenos. Um paciente relativamente anérgico, correspondendo a uma desnutrição moderada responde a apenas um antígeno. A ausência de resposta positiva classificará o paciente como anérgico, correspondente à síndrome do tipo "kwashiorkor" (quadro 8) ¹⁵.

	CONTAGEM TOTAL DE LINFÓCITOS	TESTE CUTÂNEO
Moderada	800 - 1200	5 a 10 mm
Severa (tipo Kwashiorkor)	menor que 800	menor que 5 mm

Quadro 8 - Desnutrição e competência imunológica ¹⁵.

No paciente hospitalizado, a anergia adquirida também pode ter outras etiologias além da desnutrição. Neste sentido cita-se o câncer e as modalidades terapêuticas utilizadas em seu combate (radioterapia, quimioterapia). Pode haver anergia transitória após uma cirurgia. Tem sido observada anergia em pacientes idosos, com uremia e infecção bacteriana, viral ou doença hepática. Independente da causa, a depressão da imunidade celular tem sido associada com aumentos na frequência de septicemias e conseqüente elevação da mortalidade^{14,32,106,107}. Em estudo prospectivo realizado em pacientes cirúrgicos, as reações de hipersensibilidade retardada, ao lado dos níveis séricos de albumina e transferrina, se mostraram como os indicadores prognósticos mais acurados de morbidade e mortalidade pós-operatória¹⁰⁷.

Muitos relatos de septicemia, especialmente fúngicas, ocorrem em pacientes submetidos à hipernutrição intravenosa³⁶. Embora a septicemia habitualmente seja explicada pela contaminação de um cateter venoso central é possível que a depressão da função imune nestes pacientes desnutridos seja responsável pela grande suscetibilidade às infecções oportunistas^{81,82}. Deve-se lembrar que a hipersensibilidade retardada é um reflexo da imunidade mediada por células. Este ramo da resposta imune requer o movimento de células, tanto neutrófilos, como linfócitos e se relaciona com a resistência a tumores, imunidade relacionada a transplantes e resistência às infecções causadas por fungos, vírus e bactérias intracelulares¹⁰⁶.

C - ÍNDICE DE CREATININA/ALTURA (I.C.A.): -

Este importante índice pode ser definido como a razão entre o valor da creatinina excretada nas urinas de 24 horas do indivíduo a ser estudado e o da creatinina excretada nas urinas de 24 horas

de um indivíduo considerado "**padrão**", em termos nutricionais e da mesma altura¹⁵.

O padrão é calculado a partir de tabelas padronizadas de peso e altura e representa o produto da excreção média da creatinina pelo peso ideal relacionada à altura, constante da tabela. A excreção urinária média de creatinina foi estabelecida pela comparação dos índices de excreção de controles masculinos e femininos, submetidos a dietas livres de creatina e creatinina¹³⁵, com os índices de excreção relativos a períodos de dietas contendo creatinina e creatina. Este valor foi estimado em 23 mg/kg de peso para homens¹³⁵ e 18mg/kg para mulheres¹⁰.

A base deste índice é a estreita correlação existente e entre a excreção de creatinina e o peso da massa muscular esquelética, e em função da quantidade de creatina presente nos músculos¹⁵⁸, além da correlação observada entre excreção de creatinina, consumo basal de oxigênio e massa corporal metabólicamente ativa, da qual a musculatura esquelética representa 70%^{11,129}.

A tabela 5 apresenta os valores ideais para a excreção da creatinina.

A partir deste quadro pode-se rapidamente calcular o índice de creatinina tomado em relação à altura:

$$\text{I.C.A.} = \frac{\text{CREATININA URINÁRIA ENCONTRADA}}{\text{CREATININA URINÁRIA IDEAL}}$$

Um I.C.A. inferior a 60% do padrão identifica pacientes em risco de desenvolver anergia, septicemia e evoluir para óbito^{163,164}.

Esta avaliação em pacientes cirúrgicos, comprovadamen-

te malnutridos ¹⁰ mostrou-se mais sensível na avaliação do estado nutricional do organismo do que outras determinações, como por exemplo o peso em relação à altura, o balanço de nitrogênio e os níveis séricos de albumina.

Tabela 5 - VALORES IDEAIS PARA A EXCREÇÃO DE CREATININA URINÁRIA

H O M E N S			M U L H E R E S		
ALTURA (cm)	PESO (kg)	CREATININA IDEAL (mg)	ALTURA (cm)	PESO (kg)	CREATININA IDEAL (mg)
157,5	56,0	1288	147,3	46,1	830
160,0	57,6	1325	149,9	47,2	851
162,6	59,0	1359	152,4	48,6	875
165,1	60,3	1386	154,9	50,0	900
167,6	62,0	1426	157,7	51,3	925
170,2	63,8	1467	160,0	52,7	949
172,7	65,8	1513	162,6	54,2	977
175,3	67,6	1555	165,1	55,8	1006
177,8	69,4	1596	167,6	58,0	1044
180,3	71,4	1642	170,2	59,7	1076
182,9	73,5	1691	172,7	61,6	1109
185,4	75,6	1739	175,3	63,3	1141
188,0	77,6	1785	177,8	65,2	1174
190,5	79,6	1831	180,3	67,0	1206
193,0	82,2	1891	182,9	68,8	1240

Como se mencionou anteriormente, em indivíduos sadios, a excreção de creatinina guarda boa correlação com a massa corporal total sem gordura ("lean body mass"), que representa a diferença entre o peso corporal total e o peso da gordura^{11,129}.

Esta relação pode ser expressa matematicamente através da equação:

MASSA CORPORAL SEM GORDURA = $7,138 + 0,02908$ (mg creatinina em 24 hs.)¹²⁹.

Entretanto, em circunstâncias catabólicas como na desnutrição, a excreção de creatinina diminui, não mais guardando correlação com o peso do organismo, presumivelmente face às alterações da composição do organismo, especialmente a perda de proteínas. Uma vez que permanece inalterada a altura na desnutrição e a excreção da creatinina continua a manter boa correlação com a massa celular do organismo, o I.C.A. fornece meios de avaliação deste tecido metabolicamente ativo ao permitir comparação entre a massa celular esperada para determinada altura e a massa celular encontrada¹⁰.

Outro aspecto importante deste índice é o fato de que a retenção de líquidos, seja por hiperalimentação ou doença hepática, não altera o I.C.A., mesmo quando muito baixo, embora o peso do organismo esteja afetado¹⁰.

Finalmente pode ocorrer que as reservas de proteínas viscerais estejam intactas, a julgar pelo nível sérico da albumina, superiores a 3,5 g/dl, mesmo que o I.C.A. esteja indicando uma importante deficiência no músculo esquelético, por exemplo, como ocorre na DCP tipo marasmática; isto torna evidente que o I.C.A. representa uma estimativa mais sensível para avaliar as reservas de proteínas do organismo do que, por exemplo, a circunferência da musculatura do braço.

Entretanto, são necessárias algumas recomendações e observações a respeito deste índice.

Em primeiro lugar, a utilização da creatinina urinária para avaliar a massa muscular está sujeita a um erro de natureza dupla, relacionado com a variabilidade da concentração intramuscular de creatinina. O reservatório intramuscular de creatina varia em função da

ingestão e síntese de creatina. Entretanto, pelo fato de, a curto prazo (1 ou 2 semanas) a taxa de degradação da creatina em creatinina ser muito pequena, a importância da concentração intramuscular de creatina sobre variações na excreção urinária de creatinina é muito pequena. Seriam necessárias grandes alterações no reservatório da creatina para que ocorressem alterações significativas na excreção urinária de creatinina em 24 horas. A taxa diária de produção de creatinina é marcadamente constante e representa cerca de 1,7% do reservatório diário total de seu predecessor, a creatina.

Em segundo lugar, a utilização desta medida presume que durante o período de coleta não haja fontes significativas de creatinina na dieta, porque, ao contrário da creatina a creatinina é rapidamente excretada na urina¹⁰⁹.

Em terceiro lugar, deve-se observar o fato de que a excreção de creatinina diminui com a idade, em função da massa muscular diminuída^{10,129}, e a disfunção renal determina valores falsamente baixos de creatinina excretada.

Finalmente, chama-se a atenção de que a necessidade de se coletar a urina produzida em 24 horas pode ser um fator limitante na indicação do exame, não sendo possível a utilização de amostras isoladas de urina, pela variação diurna e noturna que a excreção da creatinina apresenta¹⁵⁷.

V. MATERIAL E MÉTODOS

V. MATERIAL E MÉTODOS

1. POPULAÇÃO:

Com a finalidade de se estudar pelo método antropométrico o estado nutricional de alcoólatras constituíram-se dois grupos, o grupo 1 de controles e o grupo 2 de alcoólatras.

Grupo 1

Incluiu 120 homens e 49 mulheres, totalizando 169 indivíduos gozando de boa saúde nos últimos 3 anos e em plena fase de laboração. O grupo se compôs de trabalhadores e pessoal administrativo de uma indústria de equipamentos para máquinas e de funcionários do Ministério da Fazenda de Curitiba.

Os critérios de inclusão para o grupo foram: ausência de doenças significativas ou crônicas nos últimos três anos, higidez ao exame clínico, provas bioquímicas dentro dos limites da normalidade, história negativa quanto ao uso de medicamentos ou álcool de forma contínua ou crônica.

Grupo 2

Incluiu 75 homens e 4 mulheres, totalizando 79 indivíduos, hospitalizados consecutivamente em estado de alcoolização aguda na Unidade de Detoxificação (UD) do Hospital Pinel de Curitiba. Este hospital está voltado ao atendimento de previdenciários e particulares portadores de doenças psiquiátricas, dispõe de uma ala reservada ao atendimento e tratamento de dependentes químicos, a grande maioria representada por alcoólatras primários.

A abordagem deste tipo de paciente se inicia nos ambulatórios do INAMPS e outros serviços conveniados de onde são encaminhados a

esse hospital; após nova triagem, que visa reconhecer com maior segurança os casos de dependência química, os pacientes são admitidos na UD. Inicia-se então o tratamento clínico que visa a correção de distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos e da síndrome de abstinência quando se fizer necessário. Após a recuperação clínica, o que se observa em prazo variável de 1 a 5 dias, o paciente é transferido desta unidade para a abordagem psiquiátrica propriamente dita, integrando grupos de tratamento, que visam seu problema central de alcoolismo. Esta fase pode prolongar-se de 30 a 90 dias.

Os critérios para inclusão nesses grupos foram: consumo excessivo, contínuo e descontrolado de bebida alcoólica nos dias que precederam à hospitalização; embriaguez parcial ou completa. Excluíram-se os pacientes internados na UD por libações em fins de semana ou em dias que antecederam feriados para que o momento da avaliação clínica e laboratorial não ultrapassasse as primeiras 24 horas, minimizando-se o possível efeito do tratamento clínico sobre as variáveis estudadas. Também foram excluídos os pacientes cuja dependência química não era de natureza alcoólica.

O tipo de bebida alcoólica consumido com maior frequência neste grupo foi a cachaça ou aguardente de cana, em volumes variando de 350 a 2250 dl por dia.

2. COLETA DE DADOS

Todos os pacientes foram examinados durante o período da manhã e os dados clínicos obtidos foram registrados em ficha padronizada.

Os pacientes foram examinados portando o mínimo possível de roupa e descalços. As medidas antropométricas como a prega cutânea

tricipital e a circunferência do braço foram determinadas obtendo-se a média de três medições consecutivas, na ausência de vestuário.

As amostras de sangue foram colhidas com seringas e agulhas descartáveis com sistema de extração a vácuo. Cada amostra era fracionada em proporções adequadas para os exames de hemograma, contagem de linfócitos e determinação da albumina.

O material colhido foi encaminhado ao laboratório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e processado no mesmo dia.

O período de avaliação compreendeu os meses de junho a setembro de 1986; a obtenção de todos os dados clínicos e as coletas de sangue foram efetuadas pelo autor.

3. DETERMINAÇÕES ANTROPOMÉTRICAS E RIOQUÍMICAS

Foram realizadas as seguintes determinações antropométricas em todos os indivíduos do grupo 1 (controles) e do grupo 2 (alcoólatras):

- a) Peso
- b) Altura
- c) Prega cutânea tricipital
- d) Circunferência do braço
- e) Circunferência da musculatura do braço
- f) Área do braço
- g) Área da musculatura do braço
- h) Área adiposa do braço

Foram realizadas as seguintes determinações bioquímicas:

- a) Hemoglobina
- b) Volume globular
- c) Volume globular médio

- d) Albumina sérica
- e) Contagem de linfócitos

f) Índice de Creatinina/Altura. Os resultados desta determinação não foram incluídos no trabalho em virtude da falta de credibilidade no volume de urina de 24 horas de todos os pacientes. Tal dificuldade, já observada entre indivíduos do grupo 1 tornou-se crítica com os indivíduos do grupo 2, inviabilizando a utilização destes dados.

A técnica e metodologia empregada na determinação das variáveis antropométricas é descrita em pormenores em outra secção.

As técnicas laboratoriais utilizadas na determinação das provas bioquímicas são descritas a seguir.

Técnicas Laboratoriais:-

A) VALORES HEMATOLÓGICOS

Os valores da hemoglobina (Hb), volume globular (VG) e volume globular médio (VGM) foram determinados através do **Coulter Counter Modelo S** (Coulter Eletronics, Hialeah, Florida, USA) calibrado regularmente com o Reagente C fornecido pela Coulter Eletronics do Brasil.

A contagem de linfócitos foi feita pelo contador de células de múltiplos canais (Coulter Counter Modelo S), e a contagem diferencial de linfócitos realizada em lâminas coradas pelo May-Grünwald-Giemsa em contagem global de 100 células.

B) ALBUMINA SÉRICA

A técnica se baseia na ligação qualitativa do corante aniónico ácido 2-(4'-hidroxiazobenzeno) benzóico especificamente com a albumina. O método foi desenvolvido por Ness e adaptado por Nishi e Rhodes

Os valores normais estão compreendidos entre 4,0 a 5,8 g/dl.

C) CREATININA URINÁRIA

A técnica utilizada se baseia na reação de Jaffé entre o picrato alcalino e a creatinina . A determinação desta prova utilizou o aparelho AA₁ Technicon.

Os valores normais estão compreendidos entre 25 a 200 mg/24 horas.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A) MÉTODO

Comparação entre duas médias

Estas podem ser matematicamente diferentes sem, contudo, tal significar que as características dos dois grupos apresentem diferenças estatisticamente significativas.

Para saber se as médias entre determinadas variáveis podem ser consideradas estatisticamente iguais, realiza-se o teste "t" de Student. Este teste compara as médias, levando em consideração a dispersão dos dados em torno dela.

Quando as amostras são grandes a distribuição da estatística "t" de Student pode ser aproximada diretamente pela distribuição normal, fazendo-se a comparação com o valor crítico de "Z".

Dependendo do nível de significância do teste, o "Z" crítico terá um determinado valor. Para o nível habitualmente utilizado de 5% de significância o "Z" crítico é de 1,96.

Obtido o "Z" calculado da amostra em estudo, compara-se com o "Z" crítico, permitindo as seguintes conclusões:

Quando o "Z" calculado é menor do que o "Z" crítico, as médias das duas amostras não apresentam diferenças estatisticamente significativas e quando o "Z" calculado for maior do que o "Z" crítico as médias das amostras apresentam diferença estatisticamente significativa.

B) TESTE

1. Peso:-

A distribuição do peso se encontra na **tabela 6**.

Tabela 6 - Distribuição de peso por grupo e sexo

PESO (kg)	Grupo 1		Grupo 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
40 —45	0	3	1	1
45 —50	3	4	1	0
50 —55	2	8	7	1
55 —60	12	16	12	0
60 —65	30	7	17	2
65 —70	28	4	15	0
70 —75	16	2	8	0
75 —80	9	1	7	0
80 —85	9	1	4	0
85 —90	2	2	1	0
90 —95	0	1	1	0
95 —100	2	0	1	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados
(tabela 7):

Tabela 7 - Valores do peso para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	66,90	84,88	113
2	66,09	105,25	75

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 1,27$$

O Z crítico para um nível de significância de 5% é 1,96

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

2. Altura:-

A distribuição da altura se encontra na tabela 8'.

Tabela 8 - Distribuição da altura por grupo e sexo.

ALTURA (cm)	Grupo 1		Grupo 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
140 —145	0	2	0	1
145 —150	0	3	0	0
150 —155	3	7	3	0
155 —160	8	19	1	2
160 —165	25	13	17	2
165 —170	26	3	14	0
170 —175	32	2	25	0
175 —180	13	0	11	0
180 —185	5	0	4	0
185 —190	1	0	0	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (tabela 9):

Tabela 9 - Valores de altura para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	168,60	50,1422	113
2	169,43	47,9009	75

Quando se comparam entre si os homens dos dois grupos, obté-
ve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,80$$

$$\text{Portanto, como } Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít}} (5\%), \bar{x}_1 = \bar{x}_2$$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

3. Relação Peso/Altura

Da classe 170-175 cm para os homens de ambos os grupos

Para se definir a influência da altura no peso de um indivíduo, procedeu-se à análise individual dos pesos em determinado intervalo de altura, que forneceu os seguintes resultados (tabela 10):

Tabela 10 - Distribuição de peso num determinado intervalo de altura.

ALTURA (cm)	HOMENS	Grupo 1	HOMENS	Grupo 2
	PESO (kg)	\bar{x}_1	PESO (kg)	\bar{x}_2
170	59,8	71,6	63,0	67,6
	65,0		61,0	
	82,0		79,5	
	74,2		60,8	
	82,5		71,0	
	78,8			
	59,0			
171	63,0	65,4	59,8	65,0
	67,4		65,4	
	65,0		58,8	
	70,0		76,0	
	73,3			
	55,7			
	57,4			
172	72,0	71,2		67,7
	70,9		56,5	
	68,7		67,7	
	68,2		68,3	
	70,8		68,0	
	80,9		78,0	
	72,3			
	79,5			
	59,7			
	63,0			
	85,0			
	67,2			
	68,5			
173	85,5	71,6	67,0	66,8
	73,4		61,0	
	61,0		54,7	
	66,5		64,5	
			84,0	
174		72,8	70,0	64,7
	74,6		72,0	
	71,2		65,2	
	76,2		61,7	
	69,2		62,5	
			62,5	

4. Prega Cutânea Tricipital (PCT)

A distribuição dos valores da PCT se encontra na **tabela 11**.

Tabela 11 - Distribuição da PCT por grupo e sexo

PCT (mm)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
5 — 7	8	0	15	0
8 — 10	30	1	21	1
11 — 13	47	2	17	0
14 — 16	19	0	9	0
17 — 19	4	9	4	0
20 — 22	4	7	4	0
23 — 25	0	11	3	1
26 — 28	0	10	0	1
29 — 31	0	3	2	1
32 — 34	0	6	0	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 12**):

Tabela 12 - Valores da PCT para os dois grupos

GRUPOS/SEXO		MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	HOMENS	12,50	14,625	113
	MULHERES	24,26	32,939	49
2	HOMENS	12,58	31,858	75

Quando se comparam entre si os homens e mulheres do grupo 1 obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 3,42$$

$$\text{Portanto, como } Z_{\text{calc}} > Z_{\text{crít.}}, \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$$

A 5% de significância houve diferença entre as médias.

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,025$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít.}}$, $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

5. Circunferência do Braço (CB)

A distribuição da CB se encontra na tabela 13.

Tabela 13 - Distribuição da CB por grupo e sexo

CB (cm)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
19 —22	1	0	1	0
22 —25	5	9	17	2
25 —28	34	20	35	0
28 —31	54	14	14	2
31 —34	15	5	8	0
34 —37	3	1	0	0
37 —40	1	0	0	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (tabela 14):

Tabela 14 - Valores da CB para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	28,73	6,3930	113
2	26,83	6,8468	75

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 1,9407$$

$$\text{Portanto, como } Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít.}}, \bar{x}_1 = \bar{x}_2$$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

6. Circunferência Muscular do braço (CMB)

A distribuição dos valores da CMB se encontra na **tabela 15**

Tabela 15 - Distribuição da CMB por grupo e sexo

CMB (cm)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
16 — 18	0	9	1	1
18 — 20	2	17	4	0
20 — 22	7	16	11	3
22 — 24	35	6	40	0
24 — 26	39	0	14	0
26 — 28	22	1	4	0
28 — 30	8	0	1	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 16**):

Tabela 16 - Valores da CMB para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	24,70	4,7301	113
2	23,08	4,0476	75

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 2,42$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} > Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$

A 5% de significância houve diferença entre as médias.

7. Área do Braço (AB)

A distribuição da AB se encontra na **tabela 17**.

Tabela 17 - Distribuição da AB por grupo e sexo

AB (mm ²)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
3000 — 3500	0	0	1	0
3500 — 4000	1	3	2	1
4000 — 4500	3	3	9	1
4500 — 5000	8	6	8	0
5000 — 5500	12	5	16	0
5500 — 6000	14	9	10	0
6000 — 6500	22	9	14	0
6500 — 7000	15	4	3	0
7000 — 7500	21	4	4	2
7500 — 8000	7	2	3	0
8000 — 8500	6	1	5	0
8500 — 9000	0	1	1	0
9000 — 9500	4	2	0	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 18**):

Tabela 18 - Valores da AB para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	6457,96	1315739,5	113
2	5803,33	1456576,5	75

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,0035$$

$$\text{Portanto, como } Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít. (5\%)}, \bar{x}_1 = \bar{x}_2$$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

8. Área da Musculatura do Braço (AMB)

A distribuição dos valores da AMB se encontra na **tabela 19**.

Tabela 19 - Distribuição da AMB por grupo e sexo

AB (mm ²)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
2000 ┤ 2500	0	6	1	1
2500 ┤ 3000	3	16	2	0
3000 ┤ 3500	4	15	5	2
3500 ┤ 4000	6	7	18	1
4000 ┤ 4500	26	4	29	0
4500 ┤ 5000	30	0	13	0
5000 ┤ 5500	23	1	2	0
5500 ┤ 6000	12	0	4	0
6000 ┤ 6500	8	0	1	0
6500 ┤ 7000	1	0	0	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 20**):

Tabela 20 - Valores da AMB para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	4807,52	650679,52	113
2	4216,67	488738,73	75

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, ob-

teve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,00677$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít. (5\%)}$, $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

9. Área Adiposa do Braço (AAB)

A distribuição dos valores da AAB se encontra na **tabela 21**.

Tabela 21- Distribuição da AAB por grupo e sexo

AAB (mm ²)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
500 — 800	6	0	9	0
800 — 1100	10	0	16	1
1100 — 1400	27	1	21	0
1400 — 1700	39	4	7	0
1700 — 2000	12	5	8	0
2000 — 2300	9	7	4	1
2300 — 2600	3	5	1	0
2600 — 2900	3	8	0	0
2900 — 3200	2	5	3	0
3200 — 3500	1	5	3	0
3500 — 3800	0	4	1	2
3800 — 4100	0	0	2	0
4100 — 4400	1	1	0	0
4400 — 4700	0	2	0	0
4700 — 5000	0	2	0	0
TOTAL	113	49	75	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 22**):

Tabela 22. - Valores da AAB para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	1579,20	329407,39	113
2	1530,00	769159,45	75

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,000697$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$

A 5% de significância não houve diferenças entre as médias.

10. Hemoglobina (Hb)

A distribuição dos valores da Hb se encontra na **tabela 23**.

Tabela 23 - Distribuição da Hb por grupo e sexo

Hb (g/dl)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
10 — 12	0	1	3	0
12 — 14	5	12	9	2
14 — 16	52	27	21	2
16 — 18	41	4	26	0
18 — 20	1	0	3	0
TOTAL	101	44	62	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 24**):

Tabela 24 - Valores da Hb para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	15,71	1,5667	101
2	15,55	3,5631	62

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,2040$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 = \bar{x}_2$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

11. Volume Globular (VG)

A distribuição do VG se encontra na **tabela 25**.

Tabela 25 - Distribuição do VG por grupo e sexo

VG (%)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
36 — 38	3	4	4	0
38 — 40	0	1	0	1
40 — 42	4	10	10	0
42 — 44	10	13	6	1
44 — 46	25	9	12	1
46 — 48	26	4	8	1
48 — 50	20	1	14	0
50 — 52	11	0	13	0
TOTAL	99	42	67	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 26**):

Tabela 26 - Valores do VG para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	46,098	15,74	99
2	46,10	18,09	67

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 0,00762$$

$$\text{Portanto, como } Z_{\text{calc.}} < Z_{\text{crít. (5\%)}, \bar{x}_1 = \bar{x}_2$$

A 5% de significância não houve diferença entre as médias.

12. Volume Globular Médio (VGM)

A distribuição do VGM se encontra na **tabela 27**.

Tabela 27 - Distribuição do VGM por grupo e sexo

VGM (fl)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
65 — 70	1	0	0	0
70 — 75	1	1	0	0
75 — 80	5	7	1	0
80 — 85	33	18	0	0
85 — 90	37	14	3	0
90 — 95	7	9	2	1
95 — 100	0	0	15	2
100 — 105	0	0	15	1
105 — 110	0	0	5	0
110 — 115	0	0	4	0
TOTAL	81	49	45	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 28**):

Tabela 28 - Valores do VGM para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	84,94	18,97	81
2	100,28	49,49	45

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 2,8062$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} > Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$

A 5% de significância houve diferença entre as médias.

13. Albumina (ALB)

A distribuição da albumina se encontra na **tabela 29**.

Tabela 29 - Distribuição da albumina por grupo e sexo

ALBUMINA (g/dl)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
2,0 —— 2,5	0	0	1	0
2,5 —— 3,0	0	1	1	1
3,0 —— 3,5	2	15	2	2
3,5 —— 4,0	20	22	17	0
4,0 —— 4,5	68	5	25	0
4,5 —— 5,0	9	0	19	0
TOTAL	108	43	65	3

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 30**):

Tabela 30 - Valores da albumina para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	4,139	0,095	108
2	4,21	0,3149	65

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 2,577$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} > Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$

A 5% de significância houve diferença entre as médias.

14. Linfócitos

A distribuição dos linfócitos se encontra na **tabela 31**.

Tabela 31 - Distribuição dos linfócitos por grupo e sexo

LINFÓCITOS (cé/ul)	GRUPO 1		GRUPO 2	
	HOMENS	MULHERES	HOMENS	MULHERES
800 —— 1100	1	0	7	0
1100 —— 1400	3	0	7	0
1400 —— 1700	9	4	8	0
1700 —— 2000	12	7	12	0
2000 —— 2300	15	4	12	1
2300 —— 2600	12	7	4	1
2600 —— 2900	14	6	8	1
2900 —— 3200	10	4	1	1
3200 —— 3500	11	1	4	0
3500 —— 3800	3	4	1	0
3800 —— 4100	5	1	0	0
4100 —— 4400	4	4	2	0
TOTAL	99	42	67	4

A análise estatística forneceu os seguintes resultados (**tabela 32**):

Tabela 32 - Valores dos linfócitos para homens

GRUPOS	MÉDIA	VARIÂNCIA	N
1	2586,36	612133,58	99
2	2060,45	608222,52	67

Quando se compararam entre si os homens dos dois grupos, obteve-se:

$$Z_{\text{calc.}} = 4,25$$

Portanto, como $Z_{\text{calc.}} > Z_{\text{crít.}} (5\%)$, $\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$

A 5% de significância houve diferença entre as médias.

VI - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

VI - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:-

A aplicação dos métodos estatísticos no tratamento dos dados obtidos de uma população possibilita formular conclusões a respeito da população de onde provêm as amostras. À medida que amostras sejam estatisticamente representativas de uma população, pode-se comparar amostras de populações distintas com o intuito de se conhecer melhor estas populações, suas diferenças e semelhanças em relação a certos parâmetros e seu comportamento biológico e tendências desenvolvidas frente a fatores que modificam a sua adaptação ao meio ambiente.

No presente trabalho analisa-se o efeito do consumo crônico de álcool sobre uma série de variáveis antropométricas e bioquímicas, todas passíveis de serem realizadas de maneira simples, rápida e confiável. As mesmas variáveis antropométricas e bioquímicas foram estudadas em um grupo controle de indivíduos sadios, permitindo comparação entre os dois grupos.

A grande maioria das comparações se fez entre os homens dos dois grupos, devido à escassez de mulheres no grupo de alcoólatras. O número reduzido de mulheres neste grupo, em nossa casuística, não significa incidência extremamente diminuída de alcoolismo em mulheres nesta região do país. Provavelmente reflete a repressão e discriminação da sociedade em relação a mulheres alcoólatras, muito mais intensa e presente do que em relação aos homens, podendo determinar maior dificuldade de acesso a tais pacientes.

1. VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS:-

A. Peso/Altura:-

A análise estatística revelou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre o peso dos homens sadios e alcoólatras,

observando-se o mesmo para as suas alturas.

As determinações tradicionais, como o peso em relação à altura, não demonstraram no presente material, sensibilidade indicadora de comprometimento do estado nutricional.

A baixa correlação estatística do peso em relação à altura, no presente material, pode ser observada com maior nitidez ao se analisar a influência da altura sobre o peso num determinado intervalo de altura. Nestas circunstâncias obtiveram-se, para os dois grupos, índices baixos de correlação estatística.

B. Prega Cutânea Tricipital (PCT)

Esta foi a única variável que incluiu as mulheres do grupo 1 para comparação, o que se fez com o intuito de chamar atenção para a grande diferença existente em relação a esta medida antropométrica entre os sexos.

Embora haja a impressão de que os valores desta variável tenham a tendência de se situarem em intervalos inferiores para os homens do grupo 2, o tratamento estatístico não confere distinção significativa para os dois grupos. É possível que se os valores da PCT destes pacientes fossem conhecidos, previamente à hospitalização, poder-se-ia identificar o sentido desta tendência e eventualmente diagnosticar os indivíduos de maior risco.

C. Circunferência do Braço (CB)

Embora não existam diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos dois grupos a nível de significância de 5%, o "Z" calculado de 1,94, muito próximo ao "Z" crítico de 1,96, torna tal determinação útil para a triagem de alcoólatras pois existem diferenças

estatisticamente significativas a partir do nível de significância de 5,2%.

Além disso convém lembrar a extrema simplicidade da determinação desta variável.

D. Circunferência Muscular do Braço (CMB)

Esta foi a única variável antropométrica que definitivamente demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as médias para os homens dos dois grupos.

O "Z" calculado de 2,42, portanto superior ao "Z" crítico de 1,96 a 5% leva à diferença estatisticamente significativa entre alcoólatras e controles sadios a um nível de significância de 1,5%, o que equivale dizer que em 98,5% das vezes em que esta comparação for feita encontrar-se-á diferença entre os dois grupos.

Conseqüentemente, esta determinação antropométrica é, isoladamente, a mais sensível na detecção de comprometimentos sutis do estado nutricional em alcoólatras.

E. Área do Braço (AB)

No presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os homens dos dois grupos.

F. Área Muscular do Braço (AMB)

Embora esta variável utilize em sua fórmula a CMB, não houve diferença estatisticamente significativa no presente estudo.

G. Área Adiposa do Braço (AAB)

No presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os homens dos dois grupos.

2. VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS: -

O consumo excessivo de álcool pode determinar uma variedade de alterações no sistema hematopoiético. O achado clínico mais frequente no alcoolismo pode ser uma anemia que parece ser determinada por diversos mecanismos patogénéticos e que passa por vários estágios¹²⁸.

Em primeiro lugar produz-se um balanço vitamínico negativo e redução no aporte dietético; manifesta-se através da diminuição dos níveis séricos do ácido fólico. Os efeitos do álcool sobre o metabolismo do ácido fólico situam-se entre as seqüelas mais comuns e profundas do alcoolismo; o álcool parece que interfere na circulação entero-hepática do folato, fator importante na manutenção dos níveis séricos do folato⁶⁵, além de determinar um aumento em sua excreção urinária¹³⁰.

Nesta fase inicial não há diminuição na produção de eritrócitos ou anemia. Persistindo o consumo abusivo de álcool e dieta deficitária ocorre transformação megaloblástica na medula óssea^{80,128} e possível alteração da síntese do heme e da utilização do ferro, levando a formação de sideroblastos patológicos (em sinete)⁸⁰. Tais alcoólatras com deficiência de folato e sideroblastos podem apresentar associadamente hipomagnesemia e hipopotassemia, suficientes para lhes causar fraqueza muscular.

Esta terceira fase, de conversão sideroblástica da medula óssea, que ocorre em apenas alguns alcoólatras, parece obedecer a um defeito no metabolismo da piridoxina¹²⁸, agravado por mecanismos alheios, como perdas digestivas, carência de ferro e hemólise. A interferência sobre o metabolismo da piridoxina se opera pelo deslocamento pelo aldeído acético do piridoxal-fosfato (forma coenzimática ativa da piridoxina) de seus locais de ligação protéica no citosol⁷⁶. Estes

deslocamento favorece a hidrólise do piridoxal-fosfato pela piridoxal fosfatase, resultando em diminuição global da vitamina.

A anemia mais frequentemente encontrada em alcoólatras é a macrocítica, com medula óssea megaloblástica, que se pode associar a uma deficiência de folato, doença hepática ou hemólise, sendo provavelmente secundária ou se deve a defeito das lipoproteínas plasmáticas que determina efeito secundário sobre a membrana da hemácia¹²⁸ ou a um defeito tóxico direto do álcool sobre o eritroblasto em desenvolvimento^{63,64,169,170}.

Há evidências que a macrocitose sem anemia seja anormalidade das mais comuns e consiste encontrada em alcoólatras crônicos^{63,64}.

A "macrocitose do alcoolismo" e, na verdade, um achado ainda não muito bem compreendido, embora muito frequente nos alcoólatras; o aumento do volume globular médio atinge cerca de 90% dos alcoólatras^{63,128,131,167}.

Considera-se macrocitose valores do VGM acima de 96 fl para homens e acima de 100 fl para mulheres⁶³.

A carência associada de ácido fólico pode ser clinicamente suspeita pela presença de neutrófilos polisegmentados e eritrócitos multinucleados⁶³. Entretanto, a anemia macrocítica pode ser mascarada por ferropenia, e, neste caso, a carência de ácido fólico se põe em evidência após a reposição de ferro. Esta hipersegmentação dos neutrófilos parece permanecer durante duas semanas, permitindo suspeitar retrospectivamente da carência de ácido fólico¹²⁸.

Segue-se em frequência, nos alcoólatras, a anemia sideroblástica; é relativamente comum o encontro de sideroblastos em anel da medula óssea dos alcoólatras crônicos. Podem desaparecer após a primeira semana de hospitalização¹²⁸. Neste tipo de anemia ocorre uma intensa

deposição de ferro entre as cristas mitocondriais, as quais, quando coradas, determinam em volta do núcleo o típico aspecto em anel⁸⁰.

A anemia sideroblástica que ocorre comumente no alcoolismo parece ser um subtipo da anemia megaloblástica. É encontrada frequentemente em alcoólatras com intensa deficiência de folato⁸⁰.

Na patogênese desta anemia parece que sempre se associam dois fatores: a ingestão continuada de álcool e a desnutrição. Parece que é nesta situação que a piridoxina desempenha um papel importante: a hidrólise do piridoxal-fosfato diminui a disponibilidade desta coenzima, que é necessária para a atividade de outra enzima primordial na síntese do heme, a ALA-sintetase (sintetase do ácido amino-levulínico^{60,128}.)

A anemia sideroblástica se caracteriza por um quadro hematólogo dimórfico, estando presentes tanto macrócitos como micrócitos hipocrômicos, além de anisocitose e poiquilocitose. Na medula óssea podem ser observadas características megaloblásticas⁸⁰.

Os alcoólatras também estão sujeitos a desenvolver anemias hemolíticas. A maioria dos alcoólatras com doença hepática apresenta uma diminuição da sobrevida dos eritrócitos. A compensação se faz com reticulocitose, surgimento de eritrócitos com aspecto morfológico patológico e elevação das bilirrubinas séricas

Independentemente das alterações das hemácias, a esplenomegalia congestiva secundária à hepatopatia e hipertensão portal é componente importante desta anemia hemolítica. Na maioria dos alcoólatras com doença hepática desenvolve-se leve anemia com células macrocíticas em alvo. O VGM varia entre 100 a 106 fl.

Esta célula macrocítica em alvo se desenvolve à medida que o eritrócito normal, com seu disco bicôncavo, adquire quantidades cada vez maiores de colesterol e fosfolipídeos, a partir de lipoproteínas plasmáticas⁸⁰: esta forma em alvo parece ser uma adaptação da hemácia que aumenta suas possibilidades de sobrevivência quando há esplenomegalia e hipertensão portal⁸⁰.

O exame cuidadoso do esfregaço de sangue periférico destes pacientes costuma revelar também a presença de esferócitos, que provavelmente representam efeitos do sequestro esplênico das hemácias^{80,128}.

Uma forma severa de anemia hemolítica associada à hiperlipemia, icterícia e infiltração gordurosa hepática em pacientes alcoólatras foi inicialmente descrita por Zieve, que emprestou seu nome a esta síndrome⁸⁰, a qual muitas vezes é dificilmente diferenciada de pancreatite alcoólica³². Também descreveu-se uma variante desta síndrome, que consta de anemia hemolítica com espiculócitos associada à hipercolesterolemia³².

Em relação à série branca, o alcoólatra também está sujeito às ações do álcool. O álcool apresenta um efeito tóxico direto sobre os precursores granulocíticos, resultando em vacuolização celular⁸⁰. A minoria dos pacientes (4 a 8%) apresenta neutropenia¹²⁸, que pode ser profunda se o paciente alcoólatra com deficiência nutricional é acometido de processo infeccioso.

O álcool também compromete a função do granulócito, tendo sido demonstrada diminuição grosseira de leucócitos polimorfonucleares (PMN)⁸⁰. No pulmão existe um duplo sistema de defesa do granulócito, representado pelos macrófagos alveolares e PMN; estes últimos conferem auxílio à capacidade fagocítica do pulmão, aumentando sua atividade

bactericida. Os efeitos tóxicos do álcool sobre a migração destes PMN, com resultante leucopenia pulmonar, predispõe o alcoólatra a pneumonias gram-negativas.

Os efeitos do álcool sobre os linfócitos e o sistema imunológico não são conhecidos adequadamente. Tem sido descrita inibição da transformação de linfócitos e redução dos linfócitos T⁸⁰. Deve-se observar, entretanto que a interferência no sistema imunológico dos alcoólatras é distinta se estes apresentam cirrose hepática ou não. Pacientes alcoólatras com cirrose apresentam níveis de albumina e contagens de linfócitos inferiores aos observados em alcoólatras sem cirrose¹⁶⁰.

O consumo excessivo de álcool também exerce efeitos sobre o número e função das plaquetas. A trombocitopenia dos alcoólatras independe da deficiência celular de folato e pode dever-se a um efeito tóxico direto do etanol ou aldeído acético^{35,62,95} sobre os megacariócitos. Estas alterações costumam ser reversíveis após uma semana de abstinência¹²⁹.

Tem-se observado diminuição da sobrevivência das plaquetas de alcoólatras^{34,62}. As alterações nas funções das plaquetas incluem prolongamento do tempo de sangramento e interferência na função de agregação plaquetária⁶².

A. Hemoglobina (Hb)

No presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os homens dos dois grupos.

B. Volume Globular (VG)

No presente estudo não houve diferença estatisticamente sig-

nificativa entre os homens dos dois grupos.

C. VOLUME GLOBULAR MÉDIO (VGM)

Esta foi a variável bioquímica que apresentou a diferença estatisticamente mais significativa entre os homens dos dois grupos.

O tratamento estatístico do presente material forneceu um "Z" calculado de 2,82062, portanto superior ao "Z" crítico, que a 5% é de 1,96, o que leva a diferença estatística entre alcoólatras e controles sadios a um nível de significância de 0,12%, o que equivale dizer que em 99,88% das vezes em que esta comparação for feita entre estes grupos, determinará diferença estatisticamente significativa.

A determinação desta variável compõe, juntamente com a gama-glutamiltanspeptidase (GGT), índice aceitável para a triagem ambulatorial de alcoólatras¹²⁸ e, juntamente com a determinação da CMB, um indicador para a avaliação diagnóstica de alcoolismo e de sua abstinência¹⁶⁷.

D. LINFÓCITOS

No presente estudo a contagem absoluta dos linfócitos permaneceu dentro dos limites normais da variação para os dois grupos. No entanto, observa-se nítida diminuição da média para o grupo 2 em relação ao grupo 1 refletida estatisticamente no "Z" calculado de 4,25.

Entretanto, devido à dificuldade em se precisar numericamente os limites da normalidade para os linfócitos, esta determinação tem valor mais relativo, a não ser que quando intensamente diminuída; nesta circunstância a alteração faz parte de um comprometimento global da imunidade celular no contexto da desnutrição calórico-protéica.

E. ALBUMINA

A administração aguda de álcool parece que diminui a síntese hepática de lipoproteínas e da albumina^{127,131}. Em contraste, a alimentação crônica de álcool tem resultado em acúmulo de proteínas de transporte como a albumina e transferrina no fígado de ratos. Este acúmulo se faz provavelmente às custas dos efeitos do aldeído acético sobre os microtúbulos hepáticos¹³⁹.

Existem poucos estudos sobre o comportamento das proteínas chamadas viscerais, como a albumina e transferrina, especificamente em alcoólatras sem doença hepática evidente. A maioria destes estudos enfocando estas proteínas se referem a pacientes alcoólatras que procuram auxílio médico por doença hepática estabelecida.

Há controvérsias na literatura a respeito do tipo e grau de deficiência nutricional encontrada entre os pacientes hospitalizados por alcoolismo. Parece, no entanto, que entre indivíduos não indigentes, e que não apresentam desnutrição em termos de avaliação antropométrica (reservas musculares e gordurosas), é baixa a incidência de hipoalbuminemia^{40,144}. Estes trabalhos sugerem que a avaliação nutricional de pacientes devido ao alcoolismo poderá constar apenas de uma anamnese dietética e triagem laboratorial, contendo apenas poucos índices bioquímicos, sendo necessária a determinação de apenas uma proteína visceral. A triagem inicial, deverá, entretanto, incluir provas de função hepática^{40,68,167}.

No presente trabalho obteve-se valores aumentados para a albumina sérica de pacientes alcoólatras em relação aos controles sadios. Tais valores provavelmente refletem um estado de desidratação contráida nos dias que precederam à hospitalização. A coleta de sangue destes pacientes realizou-se dentro das 6 primeiras horas do internamento, quando ainda se encontravam em fase de alcoolização aguda.

No presente material também não se pode comprovar correspondência entre os níveis de albumina sérica e CMB. A ausência de correlação pode dever-se, além do estado de desidratação deste indivíduo, à meia-vida relativamente longa da albumina, em torno de 18 dias.

O presente estudo, envolvendo um grupo de alcoólatras e um grupo de controles sadios teve como primeira finalidade detectar, definir e quantificar diferenças no comportamento de variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas entre os grupos. Uma outra preocupação presente e que levou a investigação inicialmente a uma direção completamente distinta foi o interesse em se procurar definir a ação do álcool em níveis metabólicos e suas conseqüências em termos de interferência na utilização de substratos energéticos e produção de energia necessária para a manutenção dos processos celulares.

Metabólicamente, o álcool cria um desequilíbrio do potencial redox da célula que leva a uma série de adaptações intracelulares que visam por um lado preservar as estruturas subcelulares dos efeitos tóxicos do etanol e metabólitos como o aldeído acético e, pelo outro lado, visam eliminar da célula o excesso de íons H^+ gerados durante o metabolismo do etanol.

À medida que as vias preferenciais do metabolismo do etanol vão sendo saturadas e se acionam vias alternativas, os equivalentes reductores gerados pela combustão do etanol deixam de participar dos processos de fosforilação oxidativa intramitocondriais, deixando de gerar energia biológica na forma de ATP. Dessa forma a oxidação do álcool no alcoolismo crônico se associa a geração de calorias vazias, caracterizando desperdício energético.

Possivelmente o excesso destes equivalentes reductores na célula hepática se associe a um aumento no consumo hepático de oxigênio,

caracterizando um estado hipermetabólico.

Clinicamente este estado hipermetabólico não é tão evidente, no curso do alcoolismo crônico, excetuando-se certas apresentações clínicas de hepatite alcoólica aguda ou hepatopatia alcoólica crônica^{20,118}.

De modo indireto, entretanto, a avaliação clínica e laboratorial dos pacientes alcoólatras pode, através da valorização de determinadas alterações, envolvendo variáveis antropométricas e bioquímicas, revelar um estado hipermetabólico.

O grupo de alcoólatras apresenta alteração isolada da CMB e normalidade de todas as demais variáveis antropométricas. O comprometimento da CMB com manutenção da PCT é consistente com um padrão mais de doença de natureza catabólica^{11,42}. As alterações de ordem bioquímica apresentadas pelos alcoólatras deste trabalho, como o aumento do VGM são as mesmas classicamente descritas na literatura. A diminuição relativa do número de linfócitos observada nos alcoólatras estudados, embora bem superior aos limites considerados críticos, ou seja, inferiores a 1000 células/ml é outra evidência indireta do estado hipermetabólico desta dependência química, quando se considera que o linfócito, devido às suas funções biológicas é uma das células que apresenta as maiores prioridades metabólicas e necessidades energéticas. A redução do acesso de energia a estas células, devido a um comprometimento na geração da energia a nível de oxidação dos substratos, poderia ser responsável por este achado.

Os resultados do presente trabalho sugerem que a utilização de determinados achados clínicos e laboratoriais, em conjunto, possam ser de utilidade na triagem e acompanhamento clínico dos alcoólatras. Possivelmente o desenvolvimento de um índice matemático que agrupasse a CMB e o VGM preencheria esta proposta.

3. Outras provas bioquímicas

Não tendo a feitura do diagnóstico do alcoolismo sido a proposta do presente trabalho, não se deu ênfase à realização de provas laboratoriais dirigidas a este fim, a não ser que pudessem contribuir para a avaliação do estado nutricional do alcoólatra.

Devido à sua importância para o diagnóstico do alcoolismo, entretanto, e frequentemente também para a detecção de comprometimento hepático pelo álcool, não podem deixar de ser citados especificamente os seguintes marcadores laboratoriais do consumo excessivo de álcool:

A. Gama-glutamyl-transpeptidase (GGT). Esta enzima, normalmente existente no plasma, apresenta intensa atividade especialmente nos rins, e em menor grau no fígado e pâncreas; sua atividade não se eleva durante a gravidez ³¹. O aparecimento de valores anormais ocorre nas doenças hepatobiliares aproximadamente no mesmo espectro da fosfatase alcalina, leucina aminopeptidase e 5'-nucleotidas ^{31, 71}. Fora do panorama da doença alcoólica o seu valor clínico reside em conferir especificidade de órgão (fígado) a uma elevação da fosfatase alcalina, uma vez que não se altera durante o curso de doenças ósseas ³¹.

Dentro do alcoolismo, sua grande aplicação prática parece situar-se ao nível de vigilância de tratamento. Uma queda nos valores da GGT ao longo de curas de desintoxicação é indicador sensível e confiável da real abstinência do paciente e do retorno ao normal dos sistemas enzimáticos microssômicos hipertrofiados ⁷⁹, ficando aberta a questão se o período de desintoxicação não deveria continuar até o retorno da GGT ao nível normal.

A GGT se eleva em 70 a 80% dos alcoólatras e inicia a sua elevação a partir do consumo de 40 a 60 g de etanol ao dia ⁶³. É provável que seja um dos melhores indicadores precoces do alcoolismo,

excetuando-se os portadores de hepatopatias não alcoólicas e indivíduos em uso de drogas que induzem o sistema microssômico oxidativo do fígado.

Sua localização no hepatócito é demonstrada na figura 23.

B. Aspartato aminotransferase (AST, SGOT) e alanina aminotransferase (ALT, SGPT). No hepatócito a ALT se encontra livremente no citosol, enquanto a AST é demonstrada tanto no citosol como na mitocôndria. A AST apresenta maior atividade do que a ALT no fígado, porém 40 a 60% dela se encontra dentro da mitocôndria⁶⁸. A relação AST/ALT tem sido muito utilizada para o diagnóstico diferencial das hepatopatias. Na maioria das hepatites agudas esta relação é menor do que 1,0. Existem, entretanto, muitas limitações devido à existência de valores menores do que 1,0 em várias doenças extra-hepáticas.

Esta relação parece apresentar maior utilidade justamente na detecção da doença hepática alcoólica, especialmente quando for maior do que 2,0³¹.

O aumento da fração se deve principalmente a dois fatores: nível aparentemente baixo de ALT no fígado de alcoólatras³¹ e lesão da mitocôndria do hepatócito e de outros tecidos (músculo) pelo etanol⁶⁸ permitindo o vazamento da AST na circulação.

Existem trabalhos que recomendam que esta fração AST/ALT maior do que 1,0, para fins de diagnóstico de alcoolismo crônico, deve fazer-se acompanhar de nível de AST superior a 300 mU/ml^{31,131}.

A AST se eleva em 30 a 75% dos alcoólatras^{63,74}. A falta de sensibilidade contraindica a sua utilização como prova de triagem⁹⁴.

C. Lipoproteínas de alta densidade (HDL). As lipoproteínas de alta densidade podem ser divididas em duas subclasses, a HDL2 e HDL3. A HDL2 é o componente que se correlaciona com menor risco aterogênico, e que, portanto, apresenta correlação inversa com doença coronariana^{37,117}. O consumo moderado de álcool determina aumento dos HDL às custas de uma combinação de HDL2 e HDL3^{37,113}. Em determinadas circunstâncias a determinação dos níveis de HDL-colesterol pode se prestar para a avaliação da função hepática; isto decorre em função da observação de que indivíduos sem doença hepática apresentam níveis aumentados de HDL após o consumo de álcool, em contraste com indivíduos hepatopatas que não apresentam este incremento com o consumo alcoólico³⁹.

Este aumento do HDL é explicado especulativamente através de aumento na degradação da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) mediado pela lipase lipoproteica³⁷ e/ou indução da atividade enzimática microssômica associada à ingestão do álcool^{37,113}.

A HDL se eleva em torno de 50 a 80% dos alcoólatras; é sensível ao consumo moderado de álcool (40 a 60 g/dia), porém não em pacientes portadores de hepatopatias alcoólicas severas⁶³.

D. Triglicerídios. O alcoolismo é uma das causas mais comuns de hipertrigliceridemia de jejum. Portanto deve sempre ser considerado como agente etiológico quando se depara com uma hiperlipemia, porque o etanol não apenas aumenta a síntese de triglicerídios no fígado (efeito possivelmente relacionado a maior oferta de alfa-glicero-fosfato secundariamente ao aumento da fração NADH/NAD^+ ⁸⁷ como também prolonga a hipertrigliceridemia que se segue a uma refeição gordurosa⁹⁹ provavelmente por retardar a depuração dos quilomicrons do plasma.

O aumento plasmático de triglicerídios após o consumo de álcool ocorre com maior frequência em indivíduos obesos¹¹⁷.

E. Transferrina sérica. Tal qual a albumina, a transferrina parece pouco se alterar em pacientes alcoólatras que não apresentam evidências de desnutrição identificadas pelo método antropométrico⁴⁰.

Recentemente tem-se descrito uma transferrina anormal que apresenta menor concentração de ácido siálico e um ponto isoelétrico maior do que o componente normal¹⁴⁹. Esta transferrina anormal pode ser encontrada em 81% dos alcoólatras que apresentam consumo etílico superior a 60 g/dia e em apenas 1% dos soros normais⁶³, além de estar ausente do soro de pacientes portadores de hepatopatia não alcoólica⁹⁹, mesmo quando estes apresentavam valores elevados de AST⁶³. Esta transferrina anormal tende a desaparecer após o paciente cessar o consumo de álcool durante 10 dias^{63,149}.

Estes dados indicam que esta transferrina é capaz de detectar o consumo de quantidades baixas a moderadas de álcool, além de não ser influenciada por doença hepática, indicando tratar-se de possível novo marcador bioquímico de alcoolismo. Aguarda-se a confirmação destes achados e a simplificação da metodologia empregada para a sua detecção.

VII - CONCLUSÕES

VII. CONCLUSÕES

1. Da revisão dos efeitos metabólicos do álcool sobre o organismo humano depreende-se que:

a) O consumo crônico de álcool se acompanha de geração aumentada de íons H^+ intracelulares e de aumento da fração $NADH^+/NAD$.

b) O aumento da fração NAD^+/NAD é fundamental e determinante da maioria das alterações que ocorrem no metabolismo intermediário dos hidratos de carbono, proteínas, aminoácidos e lipídeos no alcoolismo.

c) Com o prolongamento do consumo de álcool saturam-se as vias preferenciais da oxidação do álcool, sendo acionadas vias alternativas de oxidação (sistema de oxidação microssômico do etanol). A combustão do álcool nestes sistemas não se acompanha através da cadeia respiratória, de geração de energia biologicamente eficaz (ATP).

d) Possivelmente a interferência do excesso dos equivalentes redutores nos processos de fosforilação oxidativa intramitocondriais se associa a um aumento no consumo hepático de oxigênio, caracterizando, no alcoolismo, um estado hipermetabólico.

2. Da avaliação nutricional pelo método antropométrico, de alcoólatras, em relação a controles sadios, depreende-se que:

a) A alteração clínica que mais consistentemente se alterou foi a determinação da circunferência muscular do braço (CMB).

b) A determinação da circunferência do braço (CB) pode ser útil na triagem de alcoólatras em risco de desenvolverem desnutrição calórico-protéica.

c) A alteração laboratorial que mais consistentemente se alterou foi a determinação do volume globular médio (VGM).

d) A determinação da albumina durante a fase aguda do internamento hospitalar freqüentemente se encontra elevada devido à hemoconcentração provocada por desidratação, podendo falsamente sugerir normalidade das reservas protéicas do organismo.

e) A manutenção das reservas gordurosas (normalidade da prega cutânea tricipital) em contrapartida ao comprometimento das reservas musculares (CMB) dos alcoólatras sugere a ocorrência de padrão catabólico nestes indivíduos.

f) A diminuição relativa mas consistente do número de linfócitos no grupo dos alcoólatras corrobora a existência de estado hipermetabólico durante as fases de agudização do alcoolismo.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHORD, J.L. Malnutrition and the role of nutritional support in alcoholic liver disease. Am.J.Gastroent. 82:1-7, 1987.
2. ASTRY, C.L.; WARR, G.A.; JAKAB, G.J. Impairment of polymorphonuclear leukocyte immigration of alcohol-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses. Am.Rev.Resp.Dis. 128:113-7, 1983.
3. BALCELLS, A.; JIMÉNEZ, M.S. Exámenes de sangre. In: BALCELLS, A.; JIMÉNEZ, M.S. La Clínica y el Laboratorio. 9.ed. Barcelona, Editorial Marín, S.A., 1973. p.69-152.
4. BARAONA, E.; LEO, M.A.; BOROWSKY, S.A.; LIEBER, C.S. Pathogenesis of Alcohol-Induced Accumulation of Protein in the Liver. J.Clin. Invest., 60:546-554, 1977.
5. BERNADT, M.W.; TAYLOR, C.; MUMFORD, J.; SMITH, B. Comparison of Questionnaire and Laboratory Tests in the Detection of Excessive Drinking and Alcoholism. Lancet, 1:325-8, 1982.
6. BEST, C.; HARTROFT, W.S.; LUCAS, S.S. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. Br.Med.J. 2:1001-6, 1949.
7. BIERMAN, E.L.; GLOMSET, J.A. Disorders of Lipid Metabolism. In: WILLIAMNS, R.H. Textbook of Endocrinology, 6thed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1981. p.876-906.
8. BISTRIAN, B.R.; BLACKBURN, G.L.; HALLOWELL, E.; HEDDLE, R. Protein status of general surgical patients. JAMA, 230:858-60, 1974.
9. BISTRIAN, B.R.; BLACKBURN, G.L.; SCRIMSHAW, N.S.; FLATT, J.P. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized patients. Amer.J. Clin.Nutr., 28:1148-55, 1975.
10. BISTRIAN, B,R,; BLACKBURN, G.L.; SHERMAN, M.; SCRIMSHAW, N.S.; Therapeutic index of nutritional depletion in hospitalized patients. Surq.Gynec.Obstetr., 141:5126, 1975.
11. BISTRIAN, B.R.; BLACKBURN, G.L.; VITALE, J.; COCHRAN, D.; NAYLOR, J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. JAMA, 235: 1567-70, 1976.

12. BLACKBURN, G.L. Lipid metabolism in infection. Amer.J.Clin.Nutr. 30:1321, 1977.
13. BLACKBURN, G.L. Nutritional assessment and support during infection. Amer.J.Clin.Nutr. 30:1493-7, 1977.
14. BLACKBURN, G.L.; HARVEY, K.B. Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. Postgrad.Med. 71:46-63, 1972.
15. BLACKBURN, G.L.; THORNTON, P.A. Nutritional assessment of the hospitalized patient. Med.Clin.N.Amer., 63:1103-15, 1979.
16. BLACKBURN, G.L.; BISTRIAN, B.R.; MAINI, B.S. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. J.Parent.Ent.Nutr., 1: 11-22, 1977.
17. BLACKBURN, G.L.; FLATT, J.P.; CLOWES, G.H.A.; O'DONNELL, T.E.. Peripheral intravenous feeding with isotonic amino acid solutions. Am.J.Surg., 125:447-54, 1973.
18. BLACKBURN, G.L.; FLATT, J.P.; CLOWES, G.H.A.; O'DONNELL, T.F.; HENSLE, T.E. Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis or trauma. Ann.Surg., 177:588-93, 1973.
19. BOLLET, A.J.; OWENS, S. Evaluation of nutritional status in selected hospitalized patients. Amer.J.Clin.Nutr., 26:931-8, 1973.
20. BREDFELDT, J.E.; RILEY, E.M.; CROZMAN, R.J. Compensatory mechanisms in response to an elevated hepatic oxygen consumption in chronically ethanol-fed rats. Am.J.Physiol., 248:G507-G511, 1985.
21. BREEDEN, J.H. Alcohol, Alcoholism and Cancer. Med.Clin.N.Amer. 68(1), 1984.
22. BROITMAN, A.; GOTTLIEB, L.S.; VITALE, J.J. Augmentation of ethanol absorption by mono and disaccharides. Gastroent., 70:1101-7
23. BROZEK, J.; COURSIN, D.B.; READ, M.S. Estudios longitudinales sobre los efectos de la malnutricion, el suplemento nutricional y el estimulo del comportamiento. Bol.Ofic.Sanit.Panam., 83:399-411, 1977.

24. BRUGUERA, M.; BERTRAN, A.; BOMBI, J.A.; RODES, J. A diagnostic hint for alcoholic liver disease. Gastroent., 73:1383-7, 1977.
25. BUEHLER, R.; HESS, M.; WARTBURG, J.P. Immunohistochemical localization of human liver alcohol dehydrogenase in liver tissue, cultured fibroblasts, and HeLa cells. AmJ.Pathol., 108:89-99, 1982.
26. BURGERT, S.L.; ANDERSON, C.F. An evaluation of upper arm measurements used in nutritional assessment. Amer.J.Clin.Nutr., 32:2136-42, 1979.
27. BURKE, J.P.; RUEIN, E. The effects of ethanol and acetaldehyde on the products on protein synthesis by liver mitochondria. Laborat. Invest., 41:393-400, 1979.
28. CAHILL, G.F. Physiology of insulin in man. Diabetes., 20:788-99, 1971.
29. CLOWES, G.H.A.; O DONNELL, T.F.; RYAN, N.T.; BLACKBURN, G.L. Energy metabolism in sepsis: treatment based on different patterns in shock and high output stage. Ann.Surg., 175:684, 1974.
30. COHEN, J.A.; KAPLAN, M.M. The SGOT/SGPT ratio in liver disease. Gastroent., 69:813, 1975.
31. COMBES, B.; SCHENKER, S. Laboratory tests. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E.R. Diseases of the Liver 5th ed., Philadelphia, JB Lippincott Company, 1982. p. 259-302.
32. CONN, H. Cirrhosis. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E.R. Diseases of the Liver. 5th ed., Philadelphia, JB Lippincott Company, 1982. p.847-977.
33. COPELAND, E.M.; DALY, J.M.; DUDRICK, S.J. Nutrition as an adjunct to cancer treatment in the adult. Cancer Research., 37:2451-6, 1977.
34. COWAN, D.H. Thrombokinetic studies in alcohol-related thrombocytopenia J.Lab.Clin.Med., 81:64, 1973.
35. COWAN, D.H.; HINES, J.D. Thrombocytopenia of severe alcoholism. Ann.Inter.Med., 74:37, 1971.

36. CURRY, C.R.; QUIE, P.G. Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation. N.Engl.J.Med., 285:1221, 1971.
37. DAI, W.S.; LAPORTE, R.E.; HOM, D.L.; KULLER, L.H.; D; NTONIO, J.A.; GUTAI, J.P.; WOZNICZAK, M.; WOHLSE|RT, B. Alcohol consumption and high density lipoprotein cholesterol among alcoholics. Am.J.Epid. 122:620-7, 1985.
38. DAS, I.; BURCH, R.H.; HAHN, H.J.K. Effects of zinc deficiency on ethanol metabolism and alcohol and aldehyde dehydrogenase activity .Lab.Clin.Med., 104:610-7, 1984.
39. DEVENYI, P.; KAPUR, B.M.; RCY, J.H.J. High density lipoprotein response to alcohol consumption and abstinence as an indicator of liver function in alcoholic patients. Can.Med.Assoc.J., 130:144-57, 1984.
40. DICKSON, B.J.; DELANEY, C.J.; WALKER, R.D.; HUTCHINSON, M.; BUERGEL, N. Visceral protein status of patients hospitalized for alcoholism. Am.J.Clin.Nutr., 37:216-20, 1983.
41. DUDRICK, S.J.; LONG, J.M.; STEIGER, E.; EHOADS, J.E. Intravenous hyperalimentation. Med.Clin.N.Am., 54:577, 1970.
42. DUKE, J.H.; JORGENSEN, S.B.; BROELL, J.R.; LONG, C.L.; KINNEY, J.M. Contribution of protein to caloric expenditure following injury. Surgery, 68:168-74, 1970.
43. DWORKIN, B.M.; ROSENTHAL, W.S. Selenium and the alcohol. Lancet, 1,1015, 1985.
44. EISENSTEIN, A.B. Nutritional and metabolic effects of alcohol. JADA, 81:247-51, 1982.
45. ELWYN, D.H.; BRYAN-BROWN, C.W.; SHOEMAKER, .C. Nutritional aspects of body water dislocations in postoperative and depleted patients. Ann.Surg., 182:76-85, 1975.
46. EWING, J.A.; ROUSE, B.A.; PELIZZARI, E.D. Alcohol sensitivity and ethnic background. Am.J. Psychiatry., 131:206-10.
47. FAINTUCH, J.; FARO, M.P.; FAINTUCH, J.J.; MACHADO, M.C.C.; RAIA, A.A. Repercussões nutricionaisdo traumatismo cirúrgico - avaliação pelo método antropométrico. Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.S.Paulo, 34:58-73, 1979.

48. FAINTUCH, J.; PEREIRA, M.L.; FAINTUCH, B.L.; MACHADO, M.C.C.; PINOTTI, H.W. Novos parâmetros para avaliação nutricional - investigação preliminar. Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.S.Paulo., 38:164-6, 1983.
49. FALLER, J.; FOX, I.H. Ethanol-induced hyperuricemia. N.Engl.J.Med. 307:1598-1602, 1982.
50. FELIG, P. Intravenous nutrition: fact and fancy. N.Engl.J.Med., 294:1455-6, 1976.
51. FELIG, P.; MARLISS, E.; OHMAN, J.L.; CAHILL, G.F. Plasma amino acid levels in diabetic ketoacidosis. Diabetes, 19:727-9, 1970.
52. FLATT, J.P.; BLACKBURN, G.L. The metabolic fuel regulatory system: implications for protein-sparing therapies during caloric deprivation and disease. Amer.J.Clin.Nutr., 27:175-87, 1974.
53. FRISANCHO, A.R. New norms for upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Amer.J.Clin.Nutr., 34:2540, 1981.
54. FRISANCHO, A.R. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. Amer.J.Clin.Nutr., 40:808-19, 1984.
55. FRISANCHO, A.R. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. Amer.J.Clin.Nutr., 27:1052-8, 1974.
56. FRISANCHO, A.R.; FLEGEL, P.N. Elbow breadth as a measure of frame size for US males and females. Amer.J.Clin.Nutr., 37:311-4, 1983.
57. GARN, S.M.; PESICK, S.D.; HAWTHORN, V.M. The bony chest breadth as a frame size in nutritional assessment. Amer.J.Clin.Nutr., 37:315-8, 1983.
58. GARRO, A.J.; SEITZ, H.K.; LIEBER, C.S. Enhancement of dimethylnitrosamine metabolism and activation to a mutagen following chronic ethanol consumption. Cancer Research, 41:120-4, 1981.
59. GOLDSTEIN, D.B. Drink and disorderly: how cell membranes are affected by alcohol. Nutrition Today, Mar/Apr: 4-9, 1985.

60. GRAF, J. Intoxicação por chumbo. Bol. Inf. Bibl. S.C.C., Curitiba, 14:1-11, 1984.
61. HARADA, S.; AGARWAL, D.P.; GOEDDE, G.W. Aldehyde dehydrogenase deficiency as a cause of facial flushing reaction to alcohol in japanese. Lancet, 2:982, 1981.
62. HAUT, M.J.; COWAN, D.H. The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. Am. J. Med., 56:22-23, 1974.
63. HOLT, S.; SKINNER, H.A.; ISRAEL, Y. Early identification of Alcohol abuse: Clinical and Laboratory Indicators. CMA Journal, 124:1279-99, 1981.
64. HOMADIAN, F.R.; KRICKA, L.J.; WHITEHEAD, T.P. Morphology of Red Blood Cells in Alcoholics. Lancet, 1:913-4, 1984.
65. HOPPE, L.; OLSON, R.E.; BROQUIST, H.P. Alcohol and the enterohepatic Circulation of Folate. Nutr. Rev. 38(6):220-3, 1980.
66. HOYUMPA, A.M.; SCHENKER, S. Influence of Liver Disease on the Disposition and Elimination of Drugs. In: CHIFF, L.; SCHIFF, E.R. Diseases of the Liver 5th ed. Philadelphia J.B. Lippincott Company 1982. p. 709-46.
67. ISERI, O.A.; LIEBER, C.S.; GOTTLIEB, L.S. The Ultrastructure of Fatty Liver Induced by Prolonged Ethanol Consumption. Am. J. Pathol., 48(4):535-45, 1966.
68. ISSELBACHER, K.J.; SHAFRITZ, D.; YAP, S.H. Disorders of the hepatobiliary system. In: ISSELBACHER, K.J.; ADAMS, R.D.; BRAUNWALD, E.; PETERSDORF, E.; WILSON, J.D. Harrison's Principles of Internal Medicine, 9th ed., Mc Graw-Hill International Book Company, 1980. p. 1445-50.
69. ISSELBACHER, K.J. Metabolic and Hepatic Effects on Alcohol. N. England. J. Med., 296(11): 612-6, 1977.
70. ISSELBACHER, K.J.; GREENBERGER, N.J. Metabolic effects of alcohol in the liver. N. Engl. J. Med., 270(7):351-5.

71. ISSELBACHER, K.J.; LAMONT, J.T. Diagnostic Procedures in Liver Disease. In: PETERSDORF, R.G.; ADAMS, R.D.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K.J.; MARTIN, J.B.; WILSONS, J.D. Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th ed., Mc Graw-Hill International Book Company, 1983. p. 1779-84.
72. JELLIFFE, D.B. Avaluacion del estado nutricional de la comunidad. Ginebra. Organizacion Mundial de la Salud, 1966 (monografia, Serie nº 53).
73. JENKINS, W.J.; PETERS, T.J. Selectively Reduced Hepatic Acetaldehyde Dehydrogenase in Alcoholics. Lancet, 1:628-9, 1980.
74. KAIM, S.C.; BRILL, H.; CLOUD, L.A.; KNOTT, D.H.; LIEBER, C.S.; McISAAC, W.M.; MENDELSON, J.H.; RANKIN, J.; READING, A.; SHORE, R.S.; WILLARD, H.N.; WOLIN, S.J.; HENDRYSON, I.E.; SEIXAS, F.A. Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. Ann.Intern.Med., 77:249-58, 1972.
75. KESSLER, G. Clinical Chemistry. In: FRANKEL, S.; REITMANN, S.; SONNENWIRTH, A.C. Gradwohl's Clinical laboratory methods and diagnosis, 7th ed., p. 323-372, 1970.
76. KORSTEN, M.A.; LIEBER, C.S. Nutrition in the Alcoholic. In: MARGEN, S.; CAAN, B. The Medical Clinics of North America, 63(5). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979. p.963-72.
77. KORSTEN, M.A.; MATHUZAKIM S.; FEINMAN, L.; LIEBER, C.S. High Blood Acetaldehyde Levels after Ethanol Administration. Difference between Alcoholic and Nonalcoholic Subjects. N.Engl.J.Med., 292:386-9, 1975.
78. KRUSE, J. Alcohol Use During Pregnancy. A.F.P., 29:199-203, apr. 1984.
79. LAMY, J.; BAGLIN, M.C.; WEILL, J.; ARON, E. Gamma-glutamyl -transpeptidase sérique et alcoolisme. La Nouvelle Presse médicale, 4(7): 487-90, 1975.
80. LARKIN, E.C.; WATSON WILLIAMS, E.J. Alcohol and the Blood. The Medical Clinics of North America, 68(1):105-20, 1984.
81. LAW, D.K.; DUDRICK, S.J.; ABDOU, N.I. Immunocompetence of patients with protein-calorie malnutrition. Ann.Int.Med., 79:545-50, 1973.

82. LAW, D.K.; DUDRICK, S.J.; ABDOU, N.I. The effects of protein-calorie malnutrition on immune competence of the surgical patient. Surg. Gynec. & Obstetr., 139:257-66, 1974.
83. LEHNINGER, A.L.; How cells transform energy. In: KRETCHNER, N.; ROBERTSON, W. van B. Scientific American, San Francisco, W.H. Freeman Company, 1978. p.6-17.
84. LEO, M.A.; SATO, M.; LIEBER, C.S. Effect of hepatic vitamin A depletion on the liver in humans and rats. Gastroent., 84:562-72, 1983.
85. LEW, L.J.; DUGA, J.; GIRGIS, M.; GORDON, E.E. Ketoacidosis associated with alcoholism in nondiabetic subjects. Ann.Int.Med., 78:213-9, 1973.
86. LIEBER, C.S. Metabolic effects of ethanol on the liver and other digestive organs. Clinics in Gastroent., 10:315-421, 1981.
87. LIEBER, C.S. Metabolism and metabolic effects of alcohol. In: ETHYL ALCOHOL AND DISEASE. The Med.Clin.N.Am. Philadelphia, WB Saunders Company, 1984. p.3-31.
88. LIEBER, C.S. e col. Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet. AmJ.Med., 44:200-6, 1968.
89. LIEBER, C.S.e col. Effect of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. J.Clin.Invest., 44:1009-21, 1965.
90. LIEBER, C.S.; DE CARLI, L.M. An experimental model of alcohol feeding and liver injury in baboons. J.Med.Primatol., 3:153-63, 1974.
91. LIEBER, C.S.; SPRITZ, N. Effects of prolonged ethanol intake in man: role of dietary, adipose, and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver. J.Clin. Invest., 45:1400-11, 1966.
92. LIEBER, C.S.; SPRITZ, N.; DE CARLI, L.M. Role of dietary, adipose, and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver. J.Clin.Invest., 45:51-2, 1966.

93. LIEBER, C.S.; JONES, D.P.; LOSOWSKY, M.S.; DAVIDSON, C.S.
Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man.
J.Clin.Invest., 41:1863-70, 1962.
94. LIEBER, C.S.; LEFÈVRE, A.; SPRITZ, N.; FEINMAN, L.; DeCARLI, L.M.;
Difference in hepatic metabolism of long and medium-chain fatty
acids: the role of fatty acid chain lenght in the production of
the alcoholic fatty liver. J.Clin.Invest., 46:1451-60, 1967.
95. LINDENBAUM, J.; LIEBER, C.S. Hematologic effects of alcohol in
man in the absence of nutrition deficiency. N.Engl.J.Med., 281:
333, 1969.
96. LONG, C.L.; KINNEY, J.M.; GEIGER, J.W. Nonsuppressibility of
gluconeogenesis by glucose in septic patients. Metabolism, 25:
193-201, 1976.
97. LONG, C.L.; SPENCER, J.L.; KINNEY, J.M.; GEIGER, J.W. Carbohydrate
metabolism in man: effect of elective operations and major injury.
J.Applied Physiology, 31:110-6, 1971.
98. MALVEZZI, M. Valores eritrocitários normais em população adulta de
Curitiba, após exclusão dos indivíduos deficientes em ferro. Curi-
tiba, 1983. 133p. Dissertação, Mestrado. Universidade Federal do
Paraná.
99. MARKS, V. Clinical pathology of alcohol. J.Clin.Pathol., 36:365-
78, 1983.
100. MATA, L.J.; EDSAL, G.; FAULK, W.P. Efeitos da desnutrição nas
respostas imunitárias do homem. Trop.Dis.Bull, 72(2), 1975.
101. MAYES, P.A. O ciclo do ácido cítrico e o catabolismo da acetil-
CoA. In: Manual de Química Fisiológica. HARPER, H.A.; RODWELL,
V.W.; MAYES, P.A.; 5ª ed., Atheneu Editora São Paulo, LTDA. 1982.
p. 299-307.
102. MAYES, P.A. Metabolismo dos hidratos de carbono. In: HARPER, H.A.;
RODWELL, V.W.; MAYES, P.A. Manual de Química Fisiológica. 5ª ed.
Atheneu Editora São Paulo LTDA. 1982. p.308-33.

103. MAYES, P.A. Metabolismo dos lipídeos - Parte I. In: HARPER, H.A.; RODWELL, V.W.; MAYES, P.A. Manual de Química Fisiológica. 5ª ed. Atheneu Editora São Paulo LTDA. 1982. p.334-56.
104. MAYES, P.A. Oxidação biológica. In: HARPER, H.A.; RODWELL, V.W.; MAYES, P.A. Manual de Química Fisiológica. 5ª ed. Atheneu Editora São Paulo, LTDA. 1982. p.280-98.
105. McLAREN, D.S. Color atlas of nutritional disorders. In: Year Book Medical Publishers. Inc. Chicago, 1981.
106. MEAKINS, J.L.; PIETSCH, J.B.; BUBENICK, O.; KELLY, R.; RODE, H.; GORDON, J.; Mac LEAN, L.D. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. Ann. Surg., 186:241-9, 1977.
107. MULLEN, J.L.; GERTNER, M.H.; BUZB¹, G.P.; GOODHART, G.L.; ROSATO, E.F. Implications of malnutrition in the surgical patient. Arch Surg., 114:121-5, 1979.
108. MULLER, W.A.; FALLONA, G.R.; UNGER, R.H. The effect of alanine on glucagon secretion. J.Clin.Invest., 50:2215-8, 1971.
109. MUNRO, H.N.; CRIM, M. The proteins and amino acids. In: GOODHART, R.S. & SHILS, M.E. Modern Nutrition in Health and Disease 6ª ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1970, p.51-98.
110. O CONNELL, R.C.; MORGAN, A.P.; AOKI, T.T.; BALL, M.R.; MOORE, F.D. Nitrogen conservation in starvation: graded responses to intravenous glucose. J.Clin.Endocrinol.Metab., 39:555-63, 1974.
111. O DONNELL, T.F.; CLOWES, G.H.A.; BLACKBURN, G.L.; RYAN, N.T.; BENOTTI, P.N.; MILLER, J.D.B. Proteolysis associated with a deficit of peripheral energy fuel substrates in septic man. Surgery, 80: 192-200, 1976.
112. OKAZAKI, I.; FEINMAN, L.; LIEBER, C.S. Hepatic mammalian collagenase: development of an assay and demonstration of increased activity after ethanol consumption. Gastroent., 73:1236, 1977.

113. OLSON, R.E.; BROQUIST, H.P.; HOPPE, L. Alcohol consumption and high density lipoprotein cholesterol in marathon runners. Nutr. Rev., 39:303-4, 1981.
114. OLSON, R.E.; BROQUIST, H.P.; SCHEURMANN, J.M.; KREUTLER, P.A. Hepatic fat and alcoholic cirrhosis. Nutr.Rev., 43:124-5, 1985.
115. OLSON, R.E.; BROQUIST, H.P.; SCHEURMANN, J.M.; KREUTLER, P.A. Is protein-calorie malnutrition a problem in alcoholic hepatitis? Nutr.Rev., 43:108-9, 1985.
116. OLSON, R.E.; BROQUIST, H.P.; SCHEURMANN, J.M.; KREUTLER, P.A. Zinc deficiency impairs ethanol metabolism. Nutr.Rev., 43:158-9, 1985.
117. OLSON, R.E.; BROQUIST, H.P.; SCHEURMANN, J.M.; STALVEY, R.M.; higgins, b. Changes in plasma lipoproteins due to alcohol consumption. Nutr.Rev., 43:74-6, 1985.
118. ORREGO, H.; BLAKE, J.E.; BLENDIS, L.M.; COMPTON, K.V.; ISRAEL, Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. N.Engl.J.Med., 317:1421-7, 1987.
119. PALMER, K.R.; JENKINS, W.J. Impaired acetaldehyde oxidation in alcoholics. Gut., 23:729-33, 1982.
120. PATEK, A.J. Alcohol, malnutrition, and alcoholic cirrhosis. Am.J. Clin.Nutr., 32:1304-12, 1979.
121. PATEK, A.J.; TOTH, I.G.; SAUNDERS, M.G.; CASTRO, G.A.M.; ENGEL, J.J. Alcohol and dietary factors in cirrhosis - an epidemiological study of 304 alcoholic patients. Arch.Intern.Med., 135:1053-7, 1975.
122. PORTE, D.J.; HALTER, J.B. The endocrine pancreas and diabetes mellitus. In: WILLIAMS, R.H. Textbook of Endocrinology. 6^a ed., Philadelphia, Tokyo, Igaku-Shoin/Saunders International, 1981. p. 716-843.
123. POSTOPERATIVE feeding and metabolism. Lancet, 2:263-4, 1975

124. RAYFIELD, E.J.; CURNOW, R.T.; GEORGE, D.T.; BEISEL, W.R. Impaired carbohydrate metabolism during a mild viral illness. N.Engl J. Med., 289:618-20, 1973.
125. RITCHIE, J.M. The aliphatic alcohols. In: GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed., New York, Macmillian Publishing Company, 1985. p.372-86.
126. ROSETT, H.L.; WEINER, L.; EDELIN, K.C. Experience with pregnant problem drinkers. JAMA, 250:2287, 1983.
127. ROTHSCHILD, M.A.; ORATZ, M.; MONGELLI, J.; SCHREIBER, S.S. Alcohol-induced depression of albumin synthesis: reversal by triptophan. J.Clin.Invest., 50:1812-8, 1971.
128. RUBIO, J.M.R.; FERRERO, A.M.R.; MARTINEZ, F.J.R.; PINALLA, P.R.; REIG, A. Complicaciones hematológicas del alcoholismo. Rev.Clin Esp., 170:243-5, 1983.
129. RUDMAN, D.; BLEIER, J.C. Assessment of nutritional status. In: HARRISON, T.R. Principles of internal medicine. 10th ed., Tokyo, McGraaw-Hill Book Company, 1984, cap. 76, p.433-439.
130. RUSSELL, R.M.; ROSENBERG, I. Folate turnover in alcoholism. Am.J. Clin.Nutr., 39:343-4, 1984.
131. PYBACK, R.S.; ACKAR T, M.J.; FEHLSEER, B.; RAWLINGS, R.R. Biochemical and hematological correlates of alcoholism and liver disease. JAMA, 248:2261-5, 1982.
132. SATO, C.; MATSUDA, Y.; LIEBER, C.S. Increases hepatotoxicity of acetaminophen after chronic ethanol consumption in the rat. Gastroent., 80:140-8, 1981.
133. SAUNDERS, J.B.; WODAK, A.D.; WILLIAMS, R. What determines suscetibility to liver damage from alcohol? J.Royal Soc.Med., 77 204-16, 1984.
134. SCRIMSHAW, N.S.; TAYLOR, C.E.; HORDON, J.E. Nutricion e infecciones: su accion reciproca. Ginebra. Organizacion Mundial de la Salud, 1970 (monografia, Série nº 57).

135. SCRIMSHAW, N.S.; HUSSEIN, M.A.; MURRAY, E.; RAND, W.M.; YOUNG, V.R. Protein requirements in man: variations in obligatory urinary and fecal nitrogen losses in young men. J.Nutr., 102: 1595-1604, 1972.
136. SELVARAJ, R.; SEETHARAM, B. Metabolic and bactericidal activities of leukocytes in protein-calorie malnutrition. AmJ.Clin.Nutr. 25:166-74, 1972.
137. SHAFRIR, E.; BERGMAN, M.; FELIG, P. The endocrine pancreas: diabetes mellitus. In: FELIG, P.; BAXTER, J.D.; BROADUS, A.E.; FROHMAN, L.A. Endocrinology and Metabolism, 2nd ed., New York, McGraw-Hill Book Company, 1987. p.1043-1178.
138. SHAW, S.; LIEBER, C.S. Nutrition and alcoholism. In: GOODHART, R.; SHILS, M. Modern Nutrition in Health and Disease, 6th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1980. p.1220-43.
139. SHAW et al. Detection of alcoholism relapse: comparative diagnostic values of MCV, GGTP, and AANB. Alcoholism: Clinical and Experimental Research., 4:297-301, 1979.
140. SHAW, S.; JAYATILLEKE, E.; ROSS, W.A.; LIEBER, C.S. Hepatic lipid peroxidation and glutathione depression after alcohol. Gastroent., 77:41, 1979.
141. SHERWIN, R.S.; FELIG, P. Hypoglycemia. In: FELIG, P.; BAXTER, J. D.; BROADUS, A.E.; FROHMAN, L.A. (eds). Endocrinology and Metabolism, 2nd ed. New York McGraw-Hill Book Company, 1987. p.1179-1202.
142. SHERWOOD, L.M.; PARRIS, E.E. Starvation in man. N.Engl.J.Med., 282:668-75, 1970.
143. SHORT, L.E.; MURRAY, G.F.; UPTAGRAFFT, W.R.; WEISSBACH, S.C.; POLK, H.C. Transferrin level derived from total iron-binding capacity: is it a reliable relationship? AmJ.Surg., 148:621-3, 1984.

144. SIMKO, V.; CONNEL, A.M.; BANKS, B. Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. Am.J.Clin.Nutr., 35:197-203, 1982.
145. SIRISINHA, S.; SUSKIND, R.; EDELMAN, R.; CHARUPATANA, C.; OLSON, R.E. Complement and C₃-Proactivator levels in children with protein-calorie malnutrition and effect of dietary treatment. Lancet, 1: 1016-20, 1973.
146. SOKAL, J.E. Measurement of delayed skin-test responses. N.Engl.J. Med., 293:501-2, 1975.
147. SORENSEN, T.I.A.; ORHOLM, M.; BENTSEN, K.D.; HOYBYE, G.; EGOJE, K; CHRISTOFFERSEN, P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. Lancet, 2:241-4, 1984.
148. SORIANO, H.P. Etiologia sócio-cultural de la desnutrición del lactante. Rev,Chil.Pediatrics., 39:475-81, 1968.
149. STIBLER, H.; BORG, S.; ALLGULANDER, C. Clinical Significance of Abnormal Heterogeneity of Transferrin in Relation to Alcohol Consumption. Acta Med.Scand., 206:275-81, 1979.
150. THOMAS, H.C.; JENKINS, W.J. Genetic factors in Determining Susceptibility to Alcohol Dependence and Development of Alcohol Induced Liver Disease. In: LEEVY, C.M. Clinics in Gastroenterology 10(2). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1981. p.307-14.
151. THOMPSON, A.D.; RYLE, P.R.; WORLD, M.J. Alcohol and the Small Intestine. In: JEWELL, D.P.; GIBSON, P.R. Topics in Gastroenterology. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1985. p.3-25.
152. TORUN, B.; VITERI, F.E. Protein-Calorie malnutrition. In: GOODHART, R.S. & SHILLS, M.E. Modern Nutrition in Health and Disease 6^a ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1970 p.697-720.
153. UNGER, R.H. Glucagon and the Insulin: Glucagon Ratio in Diabetes and Other Catabolic Illnesses. Diabetes, 20(12):832-8, 1971.

154. UNGER, R. Glucagon Physiology and Pathophysiology. N.Engl.J.Med., 285:443-8, 1971.
155. VARGAS, H.S. Repercussões do Alcool e do Alcoolismo. São Paulo, Fundo Editorial Byk-Prociencx, 1983. 233p.
156. VERSIN, M.T.D.; MALDONADO, B.G.; CARDENAS, E.M. Alcohol y Alcoholism. 2ª ed., Santiago (Chile), Editorial Galdoc LTDA, 1979, 98p.
157. VESTERGAARD, P.; LEVERETT, R. Constancy of urinary creatinine excretion. J.Lab. & Clin.Med., 11(2):211-8, Feb., 1958.
158. VICTOR, M.; ADAMS, R.D. Alcohol. In: Wilson, J.D.; MARTIN, J.B.; ISSELBACHER, R.; BRANWALD, E.; ADAMS, R.D.; PETERSDORF, R.G. Harrison's Principles of Internal Medicine. 10ª ed., New York, Mc Graw-Hill Book Company, 1983. p.1285-95.
159. VISOCAN, B. Nutritional Management of alcoholism. JAMA 83(6): 693-6, 1983.
160. VUITTON, D.; HERVE, P.; HENFIET, M.T.; JEAMBRUN, P.; ROLLIN, P.; WACKENHEIM, P.; MIGUET, J.P. Desnutrition de l'alcoolique chronique avec et sans cirrhose. Relation avec les anomalies immunitaires. La Presse Médicale, 13(23), 1984.
161. WAES, L.V.; LIEBER, C.S. Early Perivenular sclerosis in Alcoholic Fatty Liver: An Index of Progressive Liver Injury. Gastroenterology, 73(4):646-40, 1977.
162. WARTBURG, J.P.; BUHLER, R. Alcoholism and Aldehydism: New Biomedical Concepts. Lab.Invest., 50(1):5-15, 1984.
163. WEINSIER, R.L.; BUTTERWORTH, C.E. Malnutrition in hospital patients: assessment and treatment. In: GOODHART, R.S. & SHILS, M.E. Modern Nutrition in Health and Disease., 6ª ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1980 p.667-684.
164. WEINSIER, R.L.; HUNKER, E.M.; KRUMDIECK, C.L.; BUTTERWORTH, C.E. A prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. AmJ.Clin.Nutr., 32:418-26, 1979.

165. WILMORE, D.W.; LONG, J.M.; MASON, A.D.; SKREEN, R.W.; PRUITT, B.A. Jr., Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. Ann.Surg., 180(4):653-69, oct., 1974.
166. WHITEHEAD, R.G.; COWARD, W.A.; LUNN, P.G. Serum albumin concentration and the onset of kwashiorkor. Lancet, 1:63-6, jan., 1973.
167. WHITEHEAD, T.P.; CLARKE, C., WHITEFIELD, A.G.W. Biochemical and Haematological Markers of Alcohol Intake. Lancet, 1:978-81, 1978.
168. WILMORE, D.W.; MCYLAN, J.A.; PRUITT, B.A.; LINDSEY, A.C.; FALLONA, G.R.; UNGER, R.H. Hyperglucagonemia after burns. Lancet, 1:73-5, 1974.
169. WU, A.; CHANARIN, I.; LEVI, A.J. Macrocytosis of Chronic Alcoholism. Lancet, 1:829-30, 1974.
170. YOUNG, G.A.; HILL, G.L. Assessment of protein-calorie malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurement. Amer.J.Clin.Nutr., 31:429-35, Mar. 1978.

E R R A T A

<u>Página</u>	<u>linha</u>	<u>onde se lê</u>	<u>leia-se</u>
18	23 ^a	e	a
38	4 ^a	acetoacetato	oxaloacetato
59	11 ^a	hiperlactiacidemia	hiperlacticemia
124	5 ^a	linfócitos/ml	linfócitos/uL
	5 ^a	células/cc	cóslulas/uL
155	4 ^a	nãao	nação
157	11 ^a	e	é
165	15 ^a	5'-nucleotidas	5'-nucleotidase
167	25 ^a	NADH/NAD ⁺ 87	NADH/NAD ⁺ 87)
168	10 ^a	normals	normais